

МОДЕЛИРОВАНИЕ
НЕРВНО-
ПСИХИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ

И ЛАБОРАТОРНЫЕ
МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

МОСКВА • 1970

МОНАХОВЪ
ИЗЪВЪСТІЯ
ПАСПОРТЪ
И ДОПОЛНЕНІЕ
КЪ
ПАСПОРТУ

Министерство здравоохранения РСФСР

Московский научно-исследовательский
институт психиатрии

МОДЕЛИРОВАНИЕ
НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ
И ЛАБОРАТОРНЫЕ
МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Под редакцией профессоров С. Ф. Семенова,
Э. С. Толмасской и Л. И. Ландо

МОСКВА
1970

ТРУДЫ МОСКОВСКОГО
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ИНСТИТУТА ПСИХИАТРИИ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

Том 61

Ответственный редактор
профессор А. А. Портнов

Редколлегия: А. П. Соколова,
Г. Н. Миротворская, Н. Б. Полякова,
И. И. Полетаева, А. П. Чуприков

THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RSFSR

MOSCOW GOVERNMENT INSTITUTE
OF PSYCHIATRY

MODELING
OF NEURO-PSYCHICAL
DISORDERS
AND LABORATORICAL
METHOD OF RESEARCH

Edited by professors *S. Ph. Semenov,*
E. S. Tolmasskaja and L. I. Lando

MOSCOW
1970

PROCEEDINGS OF THE MOSCOW GOVERNMENT
RESEARCH INSTITUTE
OF PSYCHIATRY OF THE MINISTRY
OF HEALTH OF RSFSR

Tom 61

General Editor
professor *A. A. Portnov*

Editors: *A. P. Sokolova*,
G. N. Mirotvorskaja, N. B. Poliakova,
I. I. Polietajeva, A. P. Chuprikov

О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие	5
 I раздел. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ	
Толмасская Э. С., Неробкова Л. Н.— Моделирование эпилептогенной активности и влияние на нее раздражения различных отделов гипоталамуса	9
Полякова Н. Б., Миротворская Г. Н.— Модель судорожного припадка, удобная для морфологических исследований	19
Неробкова Л. Н., Грейнер Э. А.— Некоторые корреляции развития судорожной активности (по данным ЭЭГ) и функционального состояния надпочечников на экспериментальной модели	28
Бонфитто Л. Л. — Система ацетилхолин-холинэстераза в некоторых отделах головного мозга крыс при различных способах моделирования судорожной активности	33
Хохрина Н. Т.— О противосудорожной дозе бензонала и морфологических изменениях в головном мозгу экспериментальных животных при действии различных доз препарата	40
Миротворская Г. Н.— Локализация эндогенного серебра в ткани головного мозга белой крысы в норме и при экспериментальных судорогах	47
Малева И. П., Узбекова Д. Г.— Влияние нераболила на порог рефлекторной возбудимости крыс, содержание белков и сульфгидрильных групп в ткани полушарий головного мозга	53
Ганиев Б. Г.— Хронаксиметрические исследования при моделировании травматических повреждений двигательного анализатора.	59
Ганиев Б. Г.— Моделирование травматических повреждений центральной нервной системы и морфологические изменения при их различных вариантах	63
Цивилько В. С.— К вопросу создания экспериментальной биологической модели аутонейросенсибилизации	68
Хохрина Н. Т.— Влияние бензонала на эндогенное серебро в нейронах головного мозга белых крыс	76
	345

Ковалева В. М.— Характеристика эпилептогенного очага у кроликов и влияние беременности на развитие судорожной активности	80
--	----

II раздел ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Каменская В. М.— Роль эмоциональных факторов в проявлении судорожной активности	93
Андреева Н. Н., Полетаева И. И., Плешко Т. Х., Торба В. А.— Клинико-электроэнцефалографические исследования при дифференцировании височной и диэнцефальной эпилепсии	103
Плешко А. М.— Полиграфическая регистрация физиологических показателей сна у больных эпилепсией сна, как адекватный метод исследования	113
Сеземан М. А.— Гистохимическое определение эндогенного серебра в эпилептогенном очаге больных эпилепсией	121
Вуль Ф. Р. — Изменение в обмене микроэлементов при судорожных припадках у больных эпилепсией	126
Мисионжик Э. Ю.— Экскреция адреналина, норадреналина, дофамина, дофа и ванилилминдальной кислоты при алкогольной абстиненции с судорожным синдромом	132
Полякова Н. Б.— Потенцирование возбуждающего действия фенамина соединениями, содержащими активные сульфгидрильные группы	140

III раздел. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

а) Экспериментальные исследования

Толмасская Э. С., Мельникова Т. С.— Об изменениях суммарной и нейронной электрической активности мозга при действии психотропных средств	151
Александровский Ю. А., Клыгуль Т. А., Прокудин В. Н.— К вопросу о сопоставлениях особенностей клинического действия и фармакологической активности транквилизаторов	164
Мельникова Т. С., Аршавский В. В.— Характеристика показателей вегетативной нервной системы при введении аминазина, стелазина и галоперидола	189
Кондрашкова О. В., <u>Соколова А. П.</u> , Горбатенко С. А.— Экспериментально-морфологическое исследование хронического действия френолона	196
Шорников Б. С.— Влияние стелазина на содержание нуклеиновых кислот в нейронах крыс	204
Рыбалкина С. В.— Действие транквилизаторов на подкрепляющие системы мозга	209
Новикова Г. В.— Некоторые данные о влиянии транквилизирующей смеси (атаракса, оксилидина и галоперидола) на реакции самостимуляции и избегания	213

б) Лабораторные исследования при шизофрении
и количественные методы их оценки

Ландо Л. И., Кричевская М. В. — Состояние некоторых биохимических компонентов крови у больных шизофренией при лечении дикарбином	220
Крупенина Л. Б. — Динамика биохимических изменений при лечении больных шизофренией галоперидолом	229
Титаева М. А., Войтенко Г. А., Конюхова Г. П. — Кросскорреляционный анализ электрической активности головного мозга больных шизофренией в динамике терапии нейролептиками	239
Шорников Б. С. — Структурно-числовые формулы и практика их использования в медико-биологическом эксперименте	248
Тиркельтауб Ю. А. — Изучение взаимодействия двигательных и висцеральных функций у больных шизофренией методом полиграфии	255

IV раздел. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

а) Иммунобиологические исследования

Глебов В. С., Попова Н. Н. — О способах определения органо-специфических антигенов мозга в сыворотке крови нервно-психически больных	269
Попова Н. Н., Глебов В. С. — Сравнительное изучение реакции связывания комплемента и реакции пассивной гемагглютинации как методов выявления антител к органоспецифическим антигенам мозга	274
Попиванов Р., Вылчанов В. Х. — Об антигенной общности между мозгом и сперматозоидами	281
Коган Р. Д. — Обнаружение антител к антигенам мозга при церебральном токсоплазмозе	285
Иванова Л. Т. — Применение внутрикожных проб с иммунной «антишизофренической» сывороткой у больных шизофренией	292
Чуприков А. П., Глазов А. В., Коган Р. Д. — Результаты исследований противомозговых антител и нейроаллергических реакций при разных типах течения эпилепсии	296
Скугаревский А. Ф., Скугаревская Е. И. — Сопряженность механизмов реактивности, выявляемых при изучении некоторых психопатологических состояний и терапевтического воздействия на организм	303

б) Морфологические методы исследования

Зими́на З. В., <u>Соколова А. П.</u> — О морфологических изменениях в головном мозге животных после перевязки венечных артерий	310
Цивилько В. С. — Роль морфологических данных в отграничении некоторых соматогенных психозов от шизофрении	317
Кузнецова В. И. — К вопросу о патогистологическом анализе соматобиологического действия шоковой инсулинотерапии	326
	347

Блинова К. К.— К вопросу о состоянии межнейрональных связей в коре головного мозга больных старческим слабоумием и болезнью Альцгеймера	335
Блинова К. К.— Модификация метода Гольджи с применением раствора глюкозы	341

ПРЕДИСЛОВИЕ

Моделирование различных патологических состояний, так же как и применение лабораторных методов, нашло широкое распространение в психиатрической клинике.

В настоящем сборнике представлены работы, выполненные в Московском научно-исследовательском институте психиатрии МЗ РСФСР, а также ряд работ из других учреждений, в том числе и работы ученых Болгарии. В них суммируются результаты исследований, выполненных с помощью разнообразных методов, при эпилепсии, алкоголизме, шизофрении, а также при действии психофармакологических препаратов в условиях клиники и эксперимента. Кроме того в сборнике приводятся данные моделирования некоторых патологических состояний центральной нервной системы.

В данном сборнике представлены исследования о влиянии различных зон гипоталамуса на проявления эпилептоидной активности. С этой целью была создана сложная модель, а именно, у животных — крыс с вживленными электродами в разные зоны коры и подкорковых образований, в том числе и гипоталамуса, — создавался хронический эпилептогенный очаг. На такой модели можно наблюдать возникновение и распространение эпилептоидной активности в разные сроки и влияние на нее различных воздействий, в том числе и эмоциональных. Приведены также исследования с моделированием эпилептоидной активности при сочетании действия фармакологических и физических факторов. Такого рода модель позволяет изучать морфологические изменения в мозгу у животных, связанные непосредственно с судорожным процессом.

Моделирование «эпилептиформных» состояний проводилось при биохимических и иммунологических исследованиях, в которых выявлялись факторы, способствующие повышению судорожной готовности.

В ряде работ представлены данные биохимических, патофизиологических, иммунологических и аллергологических ис-

следований шизофрении, показана зависимость лабораторных данных не только от клинического состояния больных, но и от характера лечения. Последнее, на наш взгляд, в современной научной литературе не всегда в достаточной мере учитывается.

Патологическое влечение к алкоголю возникает в результате действия ряда биологических и социальных факторов. В сборнике представлены исследования по созданию экспериментальной модели алкоголизма. Показана роль мотивационных систем в развитии влечения к алкоголю.

В разделе «Лабораторные методы исследования при действии психофармакологических факторов» освещены вопросы, касающиеся изучения механизмов действия психотропных средств, их влияние на электрографические, биохимические и морфологические показатели функций организма. Интерес представляют также исследования, в которых показано, что транквилизирующее действие некоторых психофармакологических веществ связано с подавлением отрицательных систем подкрепления и усилением функций положительных систем или систем поощрения.

В исследованиях, в которых применялись количественные методы оценки — авто- и кросскорреляционный метод и другие у больных шизофренией и в процессе терапии психотропными препаратами, были выявлены отчетливые изменения связей между отделами головного мозга.

Иммунологические работы посвящены таким важным вопросам, как изучение оптимальных условий выявления мозговых антигенов в крови больных, корреляции нейроиммунных и нейроаллергических показателей, антигенной общности органоспецифических антигенов мозга и половых желез, а также другим вопросам.

Настоящий сборник может быть полезен психиатрам, невропатологам, биологам, патофизиологам и представителям других смежных специальностей.

ПЕРВЫЙ РАЗДЕЛ

МОДЕЛИРОВАНИЕ
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЙ

ИЗДАНИЕ ТРЕТЬЕ

МОДЕЛИРОВАНИЕ

ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ФОРМ

СХЕМАТИЧЕСКИ

пр
ро

им
ри

бу
по
че

па

ло
по
др
це
ни
195

Ол
лич
ва
вот

рил

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИЛЕПТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ РАЗДРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГИПОТАЛАМУСА

Э. С. ТОЛМАССКАЯ, Л. Н. НЕРОБКОВА
(Москва)

В клинике широко известно влияние эмоционального напряжения (страха, радости, тревоги) на возникновение судорожного приступа.

Джексон установил, что воспринимаемые периферические импульсы и сильное эмоциональное возбуждение могут ускорить или даже вызвать впервые эпилептический припадок.

Стивенс (1959) также показал, что эмоциональное возбуждение может привести к эпилептическому припадку или появлению судорожных разрядов в электроэнцефалограмме человека.

Анализ вопроса о связи эмоций с различного рода припадками имеет важное значение для клиники.

На основе важнейших открытий в области электрофизиологии и результатов исследования поведения животных с использованием приемов разрушения, раздражения и самораздражения глубоких структур головного мозга были получены ценные данные, показывающие роль гипоталамуса в механизмах эмоциональных реакций (Гесс, 1949; Дельгадо и др., 1956; Е. Гельгорн и Луфборроу, 1966).

Применение метода самораздражения, разработанного Олдсом и Милнером (1958), позволило обнаружить в различных отделах ствола мозга животных эмоционально-мотивационные зоны и научиться управлять поведением животных.

Перечисленные открытия в значительной степени расширили и углубили современные представления о церебральных

механизмах эмоций. Однако весьма ценные данные, полученные в экспериментах на животных, лишь частично объясняли механизмы эмоционального поведения человека.

В последнее время, в связи с применением в клинике метода долгосрочных внутримозговых электродов для лечения больных с различными заболеваниями мозга, наши знания о нервном субстрате эмоциональных реакций у человека расширились (Гесс и соавторы, 1955; Сем-Якобсон, Форкилдсен, 1960; Н. П. Бехтерева, 1965).

В исследованиях В. М. Смирнова (1966) при изучении эмоциональных проявлений, возникающих при электрическом воздействии на глубокие структуры головного мозга, показано, что большинство исследованных «точек» мозга оказалось эмоционально нейтральными по отношению к действию применяемого электрического тока; с эмоциональными проявлениями было связано не более 10% исследованных «точек», находящихся, главным образом, в пределах гипоталамической области, вентро-латерального ядра таламуса, покрышки, в районах гиппокампа, миндалевидного комплекса и т. д.

Результаты указанных выше исследований на людях подтвердили ранее полученные экспериментальные данные на животных о важной роли гипоталамуса в механизме эмоций.

Существующие данные о влиянии эмоциональных расстройств на судорожную активность, а также о роли гипоталамуса в механизме эмоций, позволяют высказать предположение о том, что нарушение функционального состояния гипоталамуса может оказывать влияние на развитие судорожной активности.

Для выяснения этих вопросов были проведены исследования на животных — крысах, которые представляли собой сложную модель.

У крыс, у которых были моделированы по известной методике Олдса эмоциональные и мотивационные проявления в виде реакции самораздражения и избегания, моделировались также хронические эпилептиформные состояния.

С этой целью у крыс, с вживленными в ядра гипоталамуса электродами, создавался в двигательной области коры хронический эпилептогенный очаг.

Для создания хронического эпилептогенного очага в головном мозгу экспериментальных животных многие исследователи применяли электролитическое повреждение, аллюминиевую пасту, вольфрамовую кислоту, а также различные цветные металлы.

По данным многих авторов, проводивших исследования на различных животных — мышах (Копелоф, 1960), крысах (Дау и сотрудники, 1962; Даниель и сотрудники, 1963, Холюбар и сотрудники, 1967), кошках (Мансия и сотрудники, 1966; Цеза-Бианчи, 1967, и др.), кобальт может рассматриваться как агент относительно быстро вызывающий развитие хронического «эпилептиформного» состояния. По данным этих авторов эпилептоидная активность на ЭЭГ наблюдается уже в первые дни и сохраняется на протяжении нескольких недель. В связи с этим в настоящее время кобальт широко применяется для воспроизведения эпилептиформных припадков в хроническом опыте у свободно передвигающихся животных.

В данной работе проводились исследования по изучению влияния раздражения различных ядер гипоталамуса на развитие судорожной активности у крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом в двигательной области коры.

Методика. Опыты проводились на 40 крысах весом 200—300 г с хронически вживленными электродами в различные области головного мозга (сенсомоторная область коры, амигдала, гиппокамп, вентро-медиальное и латеральное ядра гипоталамуса). Запись ЭЭГ производили монополярным способом. Индифферентный электрод помещался на носовой кости черепа. Раздражение гипоталамуса производилось биполярным способом, либо прямоугольными импульсами (2—10 в, 1 мсек, 100 гц), либо синусоидальным током (50 гц, 25—70 мка, 300 мсек).

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры (координаты AP+1 мм, —1 мм). Кобальт вводился в стеклянной канюле диаметром до 1 мм через трепанационное отверстие в кости черепа (вскрывалась твердая мозговая оболочка).

Запись электроэнцефалограммы и раздражение ядер гипоталамуса производились в условиях свободного передвижения животного по камере на 13-канальном электроэнцефалографе фирмы Nihon Kohden.

Результаты исследования. Как показано в одной из наших предыдущих работ (Э. С. Толмасская, Л. Н. Неробкова, 1968) электрическая активность различных отделов головного мозга крысы с эпилептогенным кобальтовым очагом в двигательной области коры изменяется в зависимости от длительности процесса.

В первые два — четыре дня после операции по вживлению электродов и введению канюли с кобальтом электрограммы во всех отведениях характеризовались дизритмичной активностью с наличием большого количества медленных и быстрых волн, с острыми вершинами.

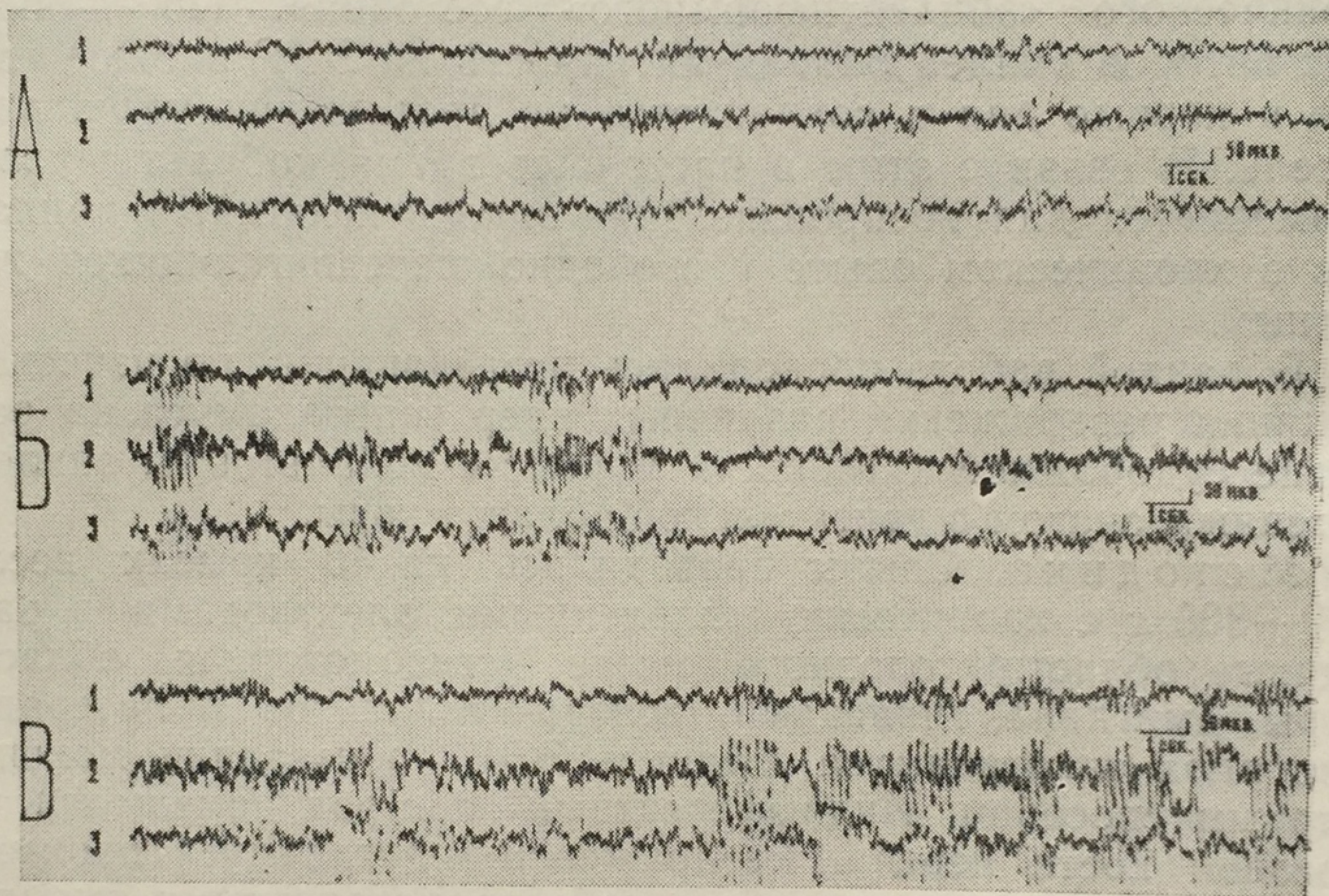


Рис 1. Электрическая активность различных отделов головного мозга крысы № 1. А — на 2-й день после операции; Б — 4-й день после операции, до раздражения вентромедиального ядра гипоталамуса; В — после раздражения.

Обозначения: 1 — кора (зеркальный очаг), 2 — амигдала, 3 — вентромедиальное ядро гипоталамуса (монополярное отведение).

При действии светового и звукового раздражителей отмечаются отдельные эпилептиформные разряды из высокоамплитудных волн частотой 4—5 гц, амплитудой выше 200 мкв.

У части крыс в этот период в электрограммах регистрируются спонтанные эпилептиформные разряды.

В последующие 3—5 дней в ЭЭГ всех крыс отмечаются спонтанные эпилептиформные разряды. Эпилептиформная активность в этот период генерализована по всем отведениям, но доминирует в электрограммах, записанных от поверхности коры (истинный и зеркальный очаги). У контрольных животных, которым вводилась канюля без кобальта, эти изменения отсутствовали.

В дальнейшем отмечается постепенное ослабление эпилептиформной активности в корковых электрограммах, в то время как в электрограммах, записанных от подкорковых структур, эпилептиформные разряды сохраняются, либо даже несколько усиливаются.

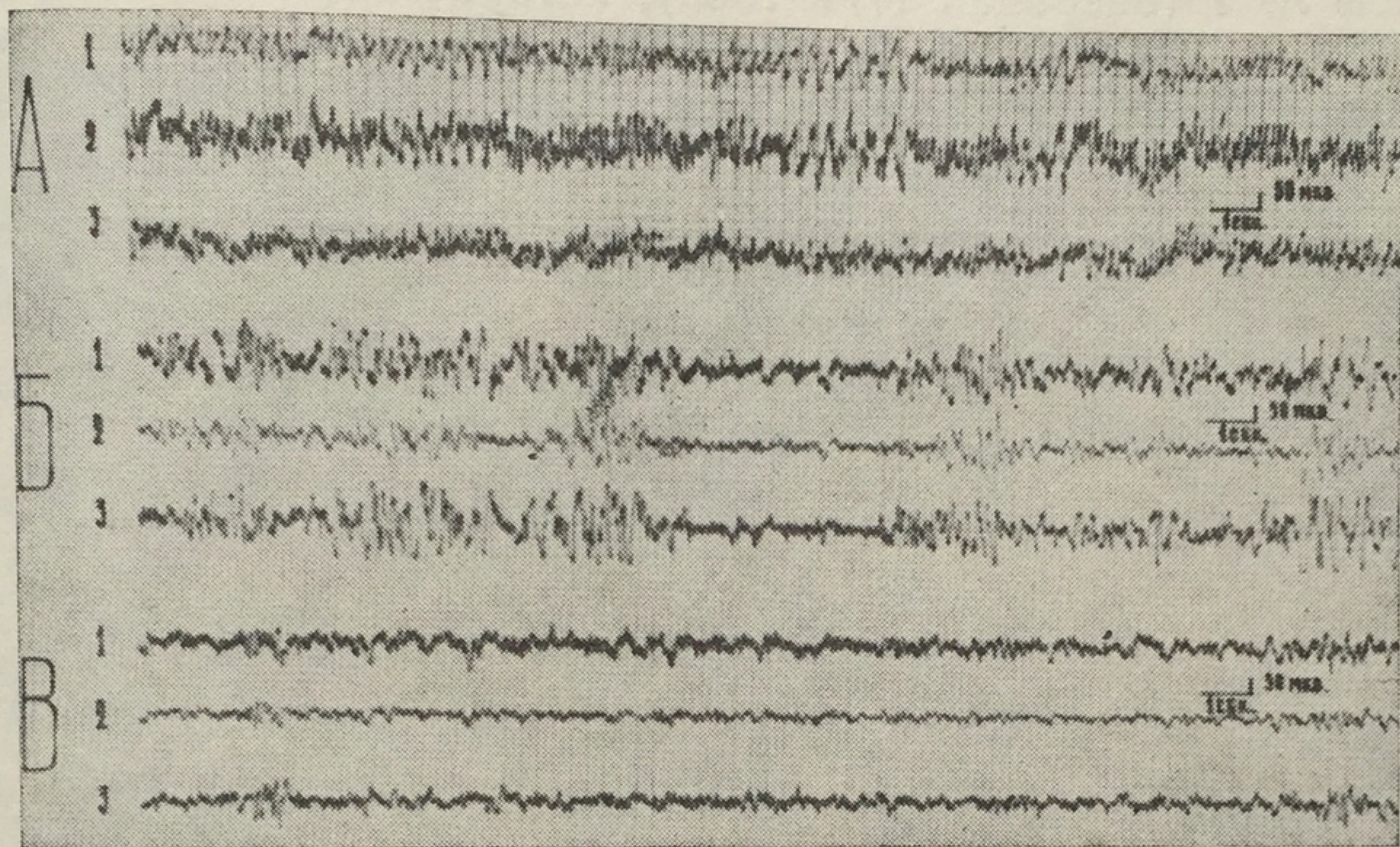


Рис. 2. Электрическая активность различных отделов коры головного мозга крысы № 9. А — 2-й день после операции; Б — 6-й день после операции до раздражения латерального ядра гипоталамуса, В — 6-й день после операции, после раздражения латерального ядра гипоталамуса.

Обозначения: 1 — кора (зеркальный очаг), 2 — гиппокамп, 3 — латеральное ядро гипоталамуса.

Опыты с раздражением гипоталамуса обычно начинали в тот период, когда в ЭЭГ крысы отмечались генерализованные судорожные разряды.

Раздражение вентромедиального ядра гипоталамуса («отрицательной» зоны) вызывало у восьми из девяти крыс реакцию избегания, которая выражалась в том, что крыса убегала с того места, где получала раздражение. Повторные раздражения этого ядра вызывали у крысы сильное двигательное возбуждение.

В ЭЭГ крыс при этом наблюдалось усиление эпилептоидных разрядов, которое выражалось в увеличении их количества и амплитуды. Кроме того отмечалось значительное увеличение продолжительности пароксизмов эпилептиформных разрядов. Если

до раздражения вентромедиального ядра гипоталамуса длительность пароксизма не превышала 7—8 сек, то после раздражения они длились до 30 сек.

На рис. 1 показано усиление эпилептиформной активности после раздражения вентромедиального ядра в ЭЭГ крысы № 1 (операция 17/V 1968), которое выражается, в основном, в увеличении длительности эпилептиформных разрядов.

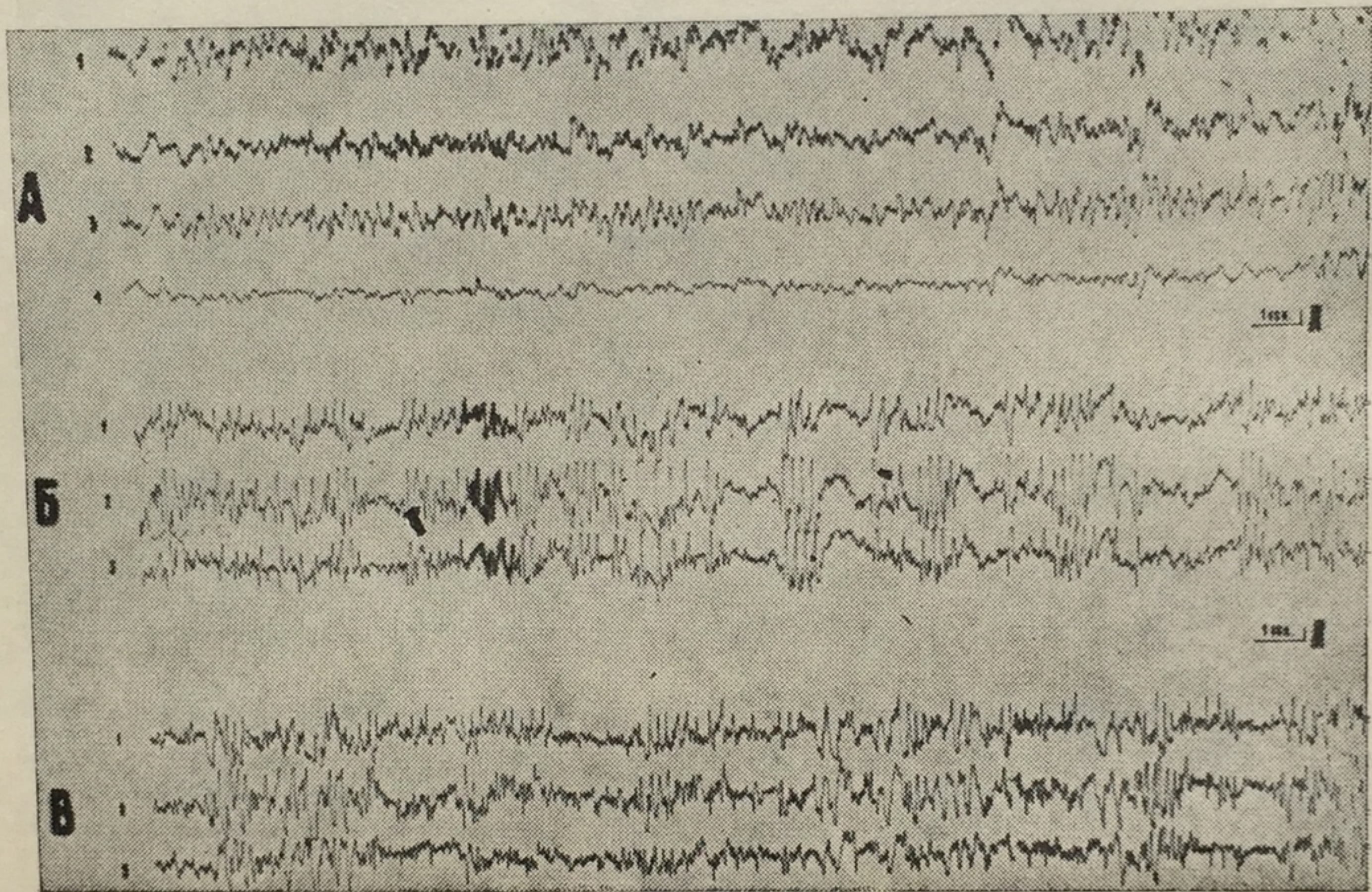


Рис. 3. Электрическая активность различных отделов головного мозга крысы № 11. А — 2-й день после операции; Б — 8-й день после операции до раздражения латерального ядра гипоталамуса; В — 8-й день после операции после раздражения.

Обозначения: 1 — кора (зеркальный очаг), 2 — гиппокамп, 3 — амигдала, 4 — латеральное поле гипоталамуса.

Раздражение латерального ядра гипоталамуса («положительной» зоны) вызывает у крыс реакцию самораздражения или так называемую «реакцию поиска».

Электрическая активность крыс после раздражения латерального ядра гипоталамуса изменялась как в сторону ослабления эпилептоидной активности, так и в сторону усиления ее. Кроме того отмечались случаи, когда раздражение латерального ядра не вызывало видимых изменений ни в поведении, ни в ЭЭГ.

На рис. 2 показано ослабление эпилептиформной активности в ЭЭГ крысы № 9 (операция 5/IV 1968), на фоне общего снижения амплитуды электрической активности. В ответ на раздражение у крысы отмечалась четкая «реакция поиска». Крыса обнюхивала клетку, умывалась, облизывала педаль.

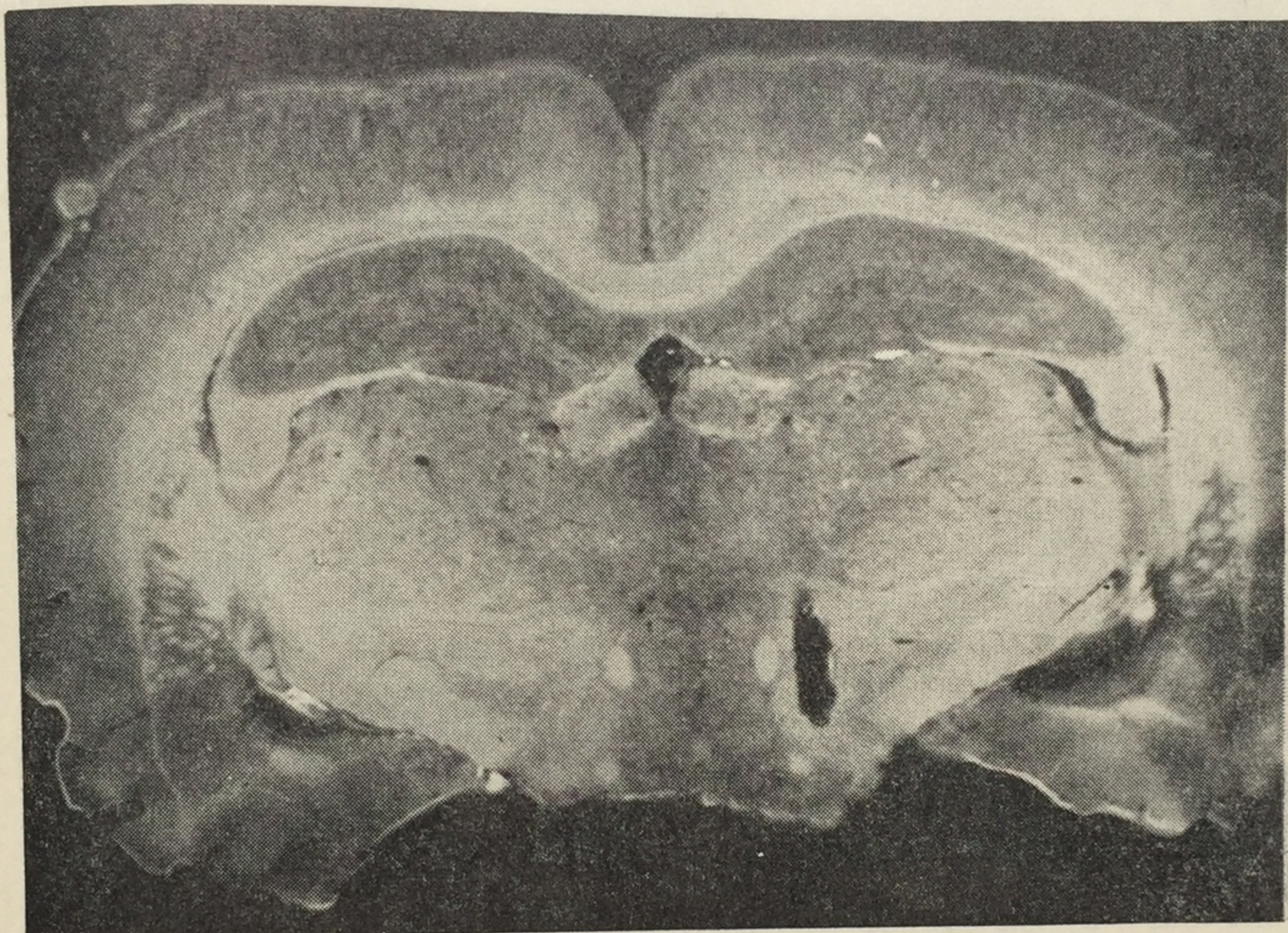


Рис. 4. Расположение электродов у крысы № 9.

На рис. 3 показано отсутствие изменений в ЭЭГ крысы № 11 (операция 18/IV 1968) после раздражения латерального ядра гипоталамуса. У этой крысы раздражение латерального ядра гипоталамуса вызывало лишь слабую ориентировочную реакцию. Крыса была вялой, малоподвижной, отмечались легкие подергивания головы. Эпилептиформная активность была генерализована по всем отведениям.

Следует отметить, что у всех крыс в период усиления эпилептоидной активности в ЭЭГ отмечается повышение порога чувствительности к раздражаемому току, независимо от локализации раздражающего электрода.

Результаты морфологического контроля показали некоторые различия в расположении электродов у крыс № 9 и

№ 11. У крысы № 11 (рис. 4) электрод был расположен ближе к медиальной части латерального поля гипоталамуса, а у крысы № 9 (рис. 5) в его латеральной части.

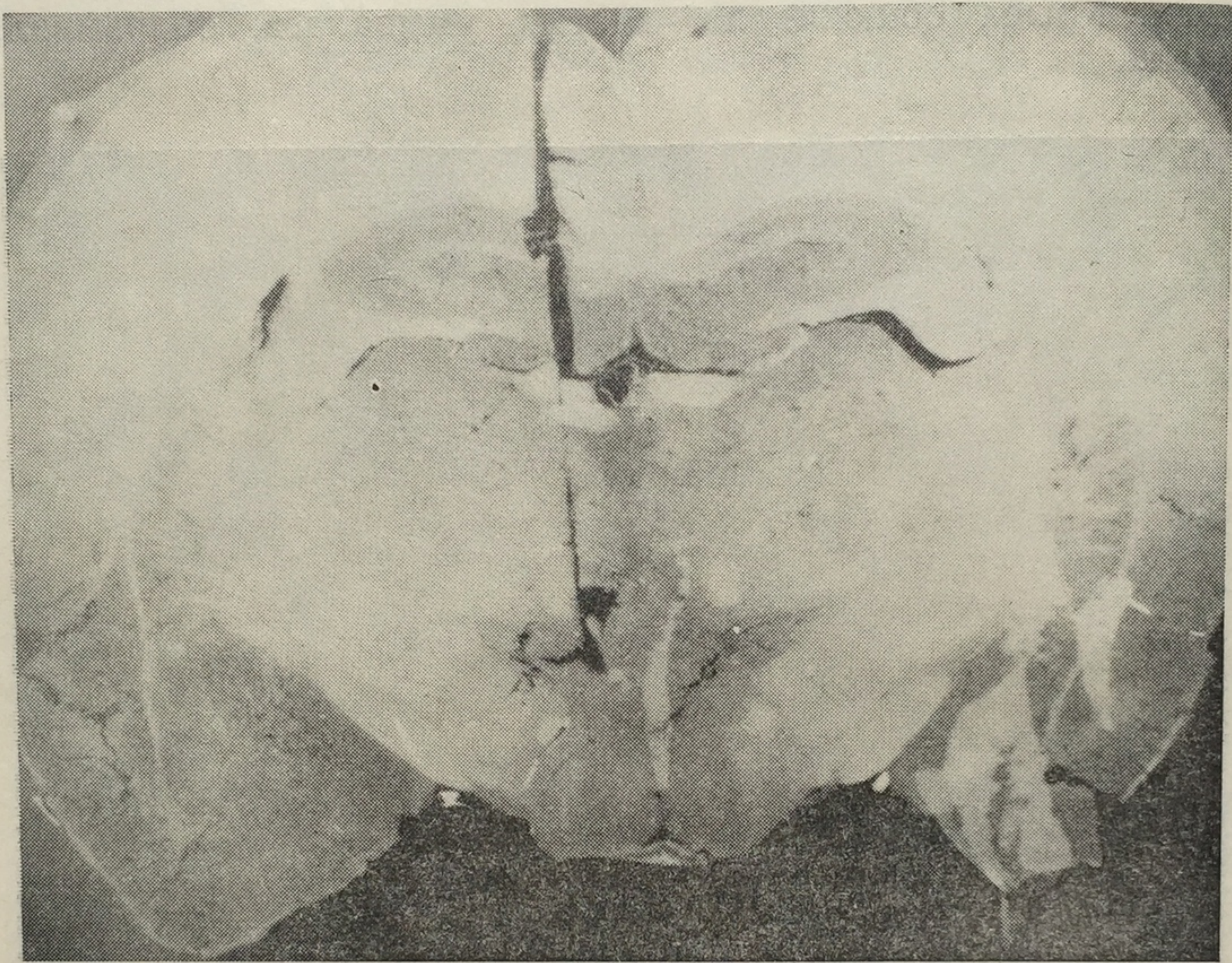


Рис. 5. Расположение электродов у крысы № 11.

Обсуждение. Анализируя полученные нами данные, следует прежде всего отметить, что раздражение «отрицательной» зоны гипоталамуса всегда приводит к усилению судорожных разрядов в ЭЭГ, в то время как раздражение «положительной» зоны гипоталамуса вызывает неоднозначные изменения в ЭЭГ (ослабление, усиление судорожных разрядов и отсутствие реакции). Исходя из этого можно предположить, что возбуждение «отрицательной» зоны гипоталамуса играет существенную роль в развитии судорожного состояния.

Наши данные в какой-то мере согласуются с данными Е. Гельгорна (1960 а, б, 1963), который отмечает, что состояние возбуждения симпатического отдела гипоталамуса оказывает сильное влияние на судорожные разряды, вызванные

аппликацией стрихнина на поверхность двигательной области коры или внутривенным введением пикротоксина.

Разнообразие реакций (как поведенческих, так и электрографических), вызванных раздражением латерального ядра гипоталамуса, в наших экспериментах может быть связано с различным положением электродов у разных крыс.

При расположении электрода в медиальной части латерального ядра гипоталамуса мы не наблюдали четкой реакции подавления эпилептоидной активности. У этих же животных реакции самораздражения либо были нечеткими, либо отсутствовали. И, наоборот, при хорошем попадании электрода в латеральное ядро гипоталамуса и наличии поведенческой реакции самораздражения эпилептоидная активность в ЭЭГ в этих условиях либо подавлялась, либо становилась менее выраженной.

ЛИТЕРАТУРА

Бехтерева Н. П.— В кн.: «Роль глубоких структур головного мозга человека в механизмах патологических реакций». Ленинград, АН СССР, 1965.

Неробкова Л. Н., Грейнер Э. А.— В печати.

Смирнов В. М.— В сб. «Глубокие структуры мозга в норме и патологии». Л., 1967.

Толмасская Э. С., Неробкова Л. Н.— В печати.

Ceza-Bianchi M. D., Mancina M., Metani R.— EEG a. Clin. Neuropathol., 1967, 22, 525—356.

Daniel M., Dingle J. T., Webb M., Heath J. G., Brit.— J. Exp. Pathol., 1963, 44, 163—176.

Delgado J. M., Roswold H. E., Looney E. J.— Compar. a; Physiol. Psychol., 1956, 49, 337—380.

Dow R. S., Fernandez-Guardiola A., Manni A.— EEG Clin. a. Neuropathol., 1962, 14, 339—407.

Gellhorn E.— EEG a. Clin. Neuropath., 1960, 12, 3, 613—619.

Gellhorn E., Ballin H., Kawamaki M.— Epilepsia, 1960, v. 1, N 3, p. 233.

Heath R. G., Monroe R. P., Mickle W. A.— Am. J. Psychiat. 1955, III, 862—863.

Hess W. R.— «Das Zwischenhirn». Basel. Schwabe. 1949.

Holubar J., Fischer J.— Physiologia Bohemoslovaca, 1967, v, 16. Fasc. 3, 278—284.

Kopeloff J.— Proc. Soc. Exp. Biol. (N.-Y.), 1960, 104, 500—504.

Mancina M., Lucioni R.— Epilepsia, 1966, 7, 308—317.

Sem Jacobsen C. W., Torkildsen A.— IN. «Electrical Studies Stimulation on the unanesthetized Brain. N.-Y. Hoeber. 1960.

Stevens J. J.— Compar; a. Physiol. Psychol., 1959, 124.

Modelling of epileptiform activity and influence on it of irritation of the different hypothalamic regions

E. S. Tolmasskaia, L. N. Nerobkova

In this study, carried out the rats with epileptogenic cobalt focus in motor cortex, is established that irritation of «negative» zone in hypothalamus resulted to reinforcing of epileptiform activity on EEG. The irritation of «positive» zone of hypothalamus resulted to various reactions on EEG. by «cobalt» rats (weakening of convulsive discharges, their reinforcement and lack of visible changes). It is suggested about an important role of irritation of «negative» zone of hypothalamus in development of seizure.

Т
И
Н
Т
С
К
Н
Ф
П
П
Н
Ф
Ц
Н
М
К

Н
Ж
Н
К
Н
С
З
Р
Я
2*

МОДЕЛЬ СУДОРОЖНОГО ПРИПАДКА, УДОБНАЯ ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н. Б. ПОЛЯКОВА, Г. Н. МИРОТВОРСКАЯ
(Москва)

При фармакологических исследованиях для оценки противосудорожной активности препаратов широко применяется изучение антиконвульсивной активности последних по отношению к судорожным воздействиям как медикаментозной, так и физической природы. Предотвращение или ослабление судорог, возникающих при различных вариантах электрошока, аудиогенном раздражении, при введении коразола в разных дозах и при разных путях введения, пикротоксина, камфоры, амидопирина и других, позволяет с достаточной степенью вероятности предсказать противосудорожный эффект препарата в клинике эпилепсии и даже указать на вероятность преимущественной эффективности его при разных формах припадков. Все это говорит о достаточно высокой специфичности экспериментальных судорожных моделей, применяющихся в фармакологии, об известной близости вызываемых ими изменений к соответствующим изменениям, возникающим при судорогах людей, больных эпилепсией.

Исследование противосудорожной активности по отношению к судорожным средствам, в основе действия которых лежит достаточно хорошо установленное избирательное влияние на определенные функциональные структуры (таких, как стрихнин и секуренин, антихолинэстеразные, центральные М- и Н-холинергические средства, антагонисты пиридоксина, инсулин и многие другие) используются, главным образом, для уточнения механизма действия исследуемых препаратов.

При исследованиях же, в которых основной целью работы является изучение изменений, возникающих вследствие соб-

ственно самого эпилептиформного судорожного припадка, моделирование судорожных состояний, применяющееся при фармакологических исследованиях, зачастую оказывается неудобным. При изучении тонких биохимических показателей, при патоморфологических и гистохимических исследованиях правомерно возникает вопрос о том, в какой степени обнаруживаемые при этих исследованиях изменения обязаны собственно судорожному процессу, а какие из них обусловлены неспецифическим действием применявшегося судорожного агента. Даже при исключительно большой специфичности действия судорожных ядов не всегда можно с достоверностью исключить возможность их побочного влияния на какие-либо другие органы и системы. Это тем более затруднительно при использовании физических агентов, применяющихся для создания судорожных моделей (гипертермия, аноксия, гиперкапния и др.), само перечисление которых говорит о неспецифичности раздражителей.

За последнее время все большее распространение получают методы вызывания судорожных пароксизмов рефлекторно при раздражении афферентных систем (световое мелькание, звуковой раздражитель). Последний является специфическим судорожным раздражителем для мелких лабораторных животных (крысы, мыши) и получил широкое распространение в качестве модели эпилептиформного припадка благодаря работам Л. В. Крушинского. Аудиогенный судорожный припадок у крыс по своему характеру во многом напоминает большой судорожный припадок у больных эпилепсией: начинается с кратковременной тонической фазы, переходящей в более длительную клоническую. Однако при необходимости набрать большой экспериментальный материал возможности этого метода ограничиваются тем, что среди неллинейных животных лишь 1—3% отвечают развернутой судорожной реакцией на звуковое раздражение (Л. В. Крушинский, 1949; К. А. Захария, 1963). Подбор и содержание достаточного количества крыс, чувствительных к звуковому раздражителю, нередко связано со значительными трудностями. Кроме того, аудиогенному припадку, как правило, предшествует стадия сильного двигательного возбуждения, которая сама по себе может приводить к изменению исследуемых показателей.

Для исследований, посвященных изучению закономерностей гистохимических показателей при судорожном состоянии, нами был применен метод, при котором судорожный

припадок у крыс вызывался комбинированным воздействием подпороговых доз медикаментозного (коразол) и физических афферентных раздражителей. При этом мы исходили из предпосылки, что изменения исследуемых показателей у серий животных, подвергшихся воздействию указанных раздражителей, изолированно и, следовательно, не имевших судорог, отражают особенности действия самих использующихся агентов. Сопоставление же полученных данных с аналогичными показателями у животных, подвергшихся комбинированному воздействию раздражителей (коразол+звук и коразол+боль), в результате которых судороги возникали, позволяло нам получить представление о том, какие параметры показателей характеризуют собственно судорожный припадок.

Опыты ставились на крысах-самцах весом 150—200 г. Коразол во всех опытах вводился подкожно в дозах 50 мг/кг. Коразол в этой дозе (опыт на 52 крысах) через 30—40 минут вызывает повышение рефлекторной возбудимости, движения животных становятся скованными, отмечается учащение дыхания и сердцебиений, но судороги не возникают.

Звуковым раздражителем служили два электрических звонка, укрепленных в верхней части замкнутой камеры, в которую помещалось по одному животному. Длительность звукового воздействия для интактных животных составляла 4 минуты, а для животных, получавших коразол, — до возникновения судорожного припадка, но не более 4 минут. В наших условиях при звуковом раздражении поведение большинства интактных животных (опыт на 27 крысах) характеризовалось первоначальной ориентировочной реакцией, через 1—2 минуты крысы успокаивались и не проявляли видимых признаков возбуждения. У двух крыс возникло двигательное возбуждение, не закончившееся судорожным припадком, у одной — развился характерный аудиогенный судорожный припадок. Эти животные в опыте не использовались.

Болевое раздражение осуществлялось помещением крыс по одной под стеклянный колпак на металлическую сетку, через которую пропускали импульсы (1/сек.) переменного электрического тока при напряжении 15 вольт. Длительность раздражения для интактных животных — 2 минуты; для крыс, получавших коразол, — до возникновения судорог. При указанном способе нанесения болевого раздражения животные делают беспокойными, пищат, эмоциональная реакция выражается у них, кроме того, дефекацией и мочеотделе-

нием. Судороги у интактных животных, как правило, не возникают (опыт более чем на 500 животных).

При комбинированном воздействии коразол вводился за 30—40 минут до воздействия звуковым или болевым раздражителем. При сочетании коразол+звук (опыт на 43 животных) развернутый судорожный припадок возник у 79% крыс. При сочетании коразол+боль (опыт на 28 крысах) — у 71% крыс. У остальных животных возникали единичные судорожные подергивания или выраженная ригидность (каталепсия). При сочетании коразола со звуком приблизительно в $\frac{2}{3}$ случаев отмечались клонико-тонические судороги, а в остальных тонический компонент отсутствовал. При сочетании коразол+боль клонико-тонические и клонические судороги регистрировались приблизительно в равном числе случаев.

Проведенное нами гистохимическое исследование ткани головного мозга животных, подвергшихся указанным раздражителям в отдельности, имело целью показать характерные особенности этих воздействий, что в последующем поможет более точно охарактеризовать изменения, возникающие вследствие собственного судорожного состояния.

Для микроскопического исследования крысы забивались декапитацией: через 40 минут после введения коразола, тотчас после четырехминутного воздействия звукового раздражителя и после двухминутного воздействия болевого раздражителя. Проводились следующие гистохимические реакции: активность холинэстераз определялась по Холмстеду и Карновскому-Рутсу, сульфгидрильные группы по Шевремон-Фридерiku и Барнету-Зелигману, кислые мукополисахариды по Хэйлу-Зейтельбергеру, липиды по Меншику, кальций по Далю, серебро по Окамото.

Для большей наглядности визуально, в строго одинаковых условиях освещенности и увеличения микроскопа, производилась оценка цветных реакций в препаратах. Подсчитывалось по 200 нервных клеток в III—V слоях двигательной коры у каждой из трех крыс. Интенсивность реакции оценивалась по четырех- или пятибалльной шкале в условных единицах. Подобный способ, несмотря на его многочисленные недостатки, позволяет быстро судить о направлении сдвигов тех или иных компонентов и производить статистическую обработку данных. Для каждого показателя определяли среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение и ошибку среднего арифметического.

Коразол почти не влияет на активность холинэстераз в нейронах различных отделов головного мозга. Можно отметить только некоторое усиление окраски в мягких мозговых оболочках и стенках сосудов различного калибра. Весьма незначительно повышается активность ферментов в нейронах II—III слоев двигательной и теменной коры, а также в нейронах медиального ядра ретикулярной формации на уровне продолговатого мозга. Несколько интенсивнее, чем в норме, окрашиваются миелиновые волокна, особенно пирамидных путей.

Болевое раздражение приводит к повышению активности ферментов (преимущественно неспецифической холинэстеразы) в волокнах латерального обонятельного пучка, в нейронах II слоя двигательной и лимбической коры. В теменной коре более интенсивно, чем в норме и после введения коразола, окрашиваются нейроны II—III слоев. Активность ферментов в норме и при воздействии коразола в стенках сосудов и мягких мозговых оболочках выше, чем при болевом раздражителе. Во всех отделах обнаруживается повышение активности неспецифической холинэстеразы в клетках глии.

Характер изменения активности ферментов представлен на рис. 1, где 1 — диффузный пылевидный осадок в клетке, 2 — хорошо различимые мелкие серовато-бурые глыбки, 3 — крупные темно-бурые глыбки, 4 — крупные черно-бурые глыбки, распространяющиеся на дендриты.

Содержание сульфгидрильных групп при введении коразола незначительно увеличивается. В нижнем этаже коры (V—VI слои) можно видеть нейроны, в цитоплазме которых

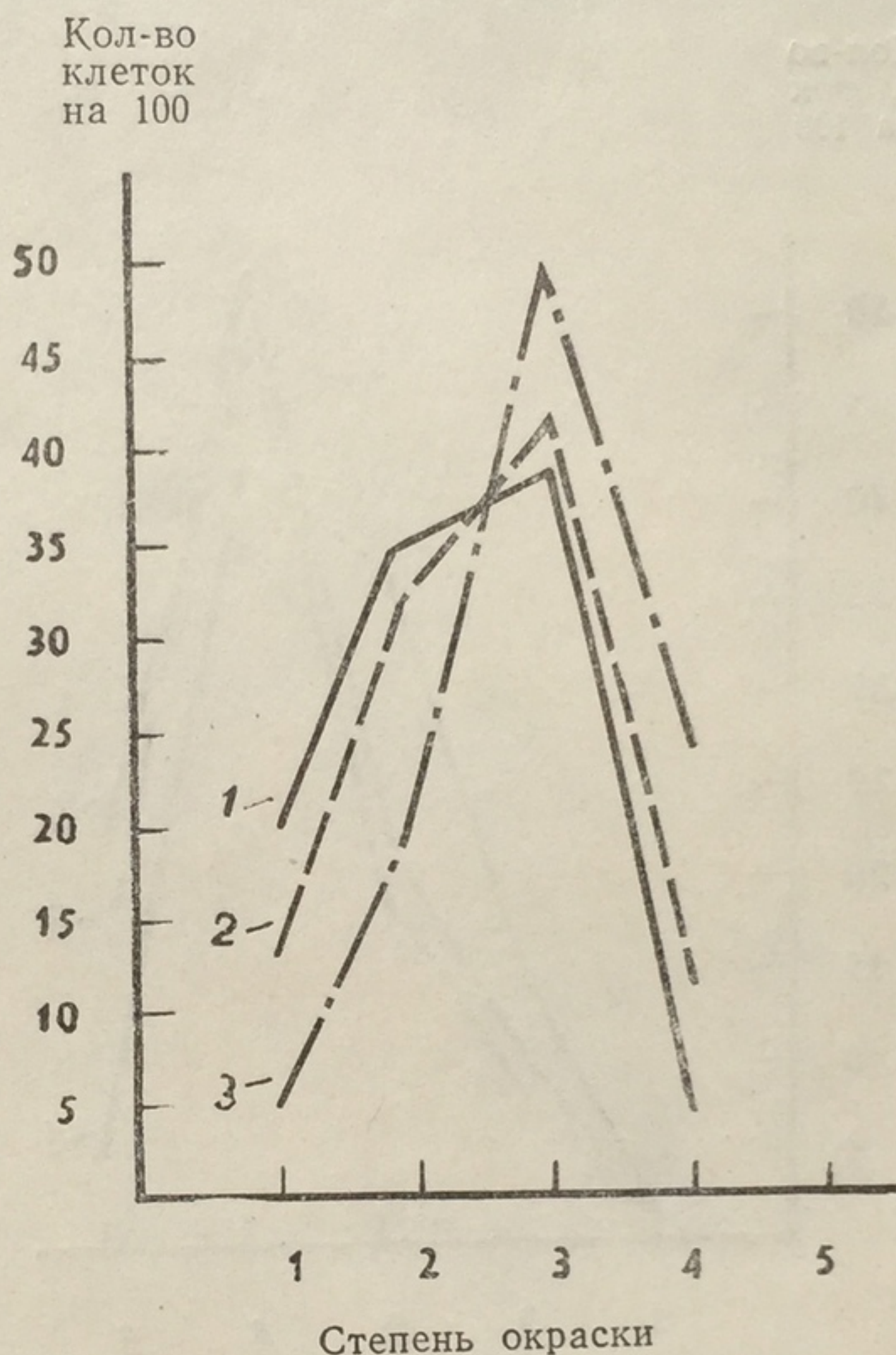


Рис. 1. Изменения активности холинэстераз в ткани головного мозга крыс при воздействии коразола и звука.

Обозначения: 1 — норма, 2 — коразол, 3 — болевое раздражение.

отчетливо видны многочисленные глыбки осадка. В нервных клетках аммонова рога и клетках Пуркинье содержание тиоловых групп не изменяется сравнительно с нормой. Аналогичная картина наблюдается и после нанесения животному болевого раздражения, что согласуется с данными Элман и Суливен (1965). Однако в

этих случаях имеется увеличение содержания сульфгидрильных групп и в клетках аммонова рога (см. рис. 2), где 1 — положительная реакция только в ядрышке, 2 — окрашены оболочка ядра и ядрышко, 3 — мелкие синие гранулы в цитоплазме клетки, 4 — крупные гранулы, 5 — крупные, сливающиеся между собой темно-синие гранулы.

Кол-во
клеток
на 100

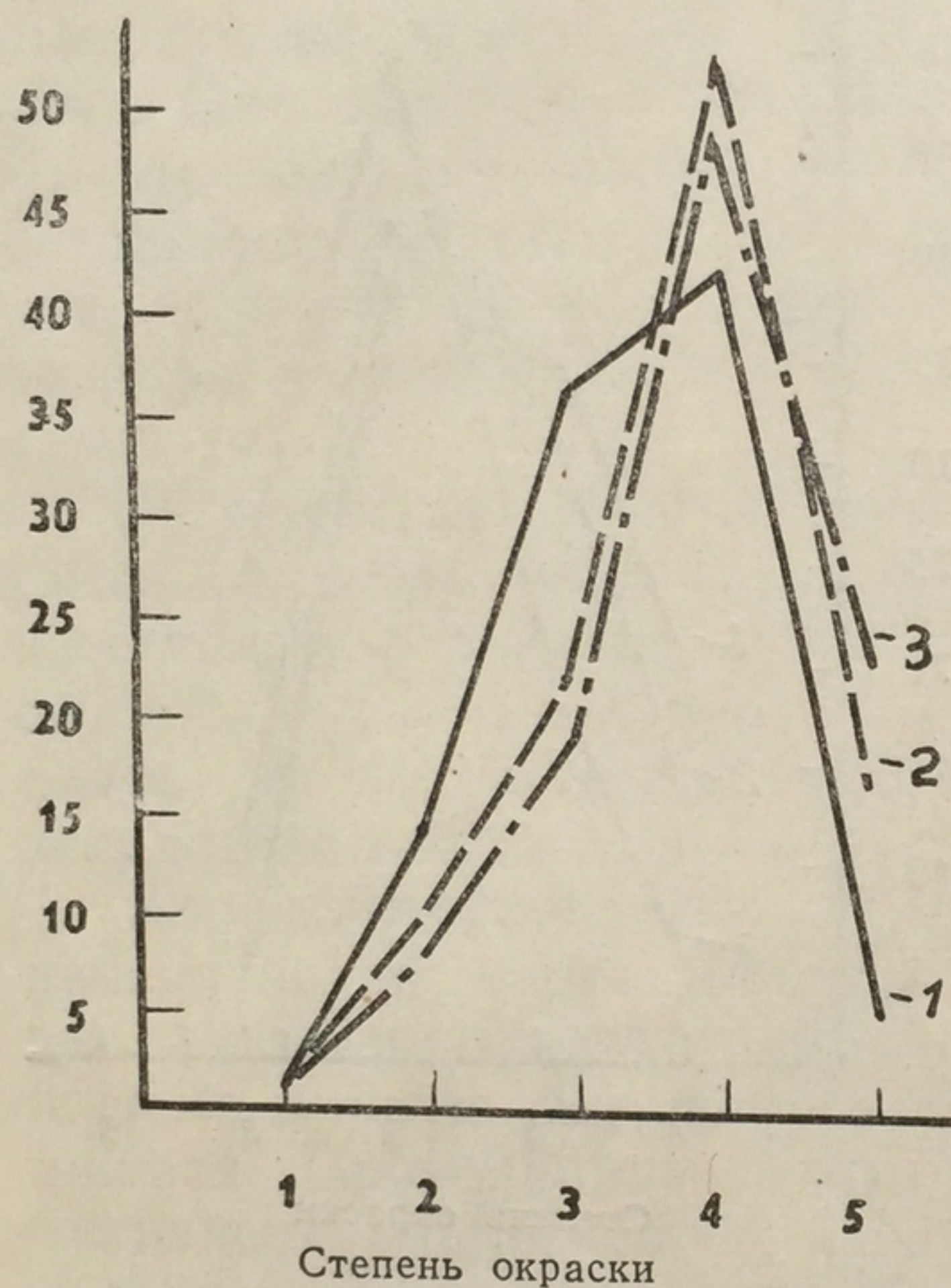


Рис. 2. Изменения содержания сульфгидрильных групп в ткани головного мозга крыс при воздействии коразола и звука.

Обозначения те же.

Весьма значительные изменения обнаружены в липидах и фосфолипидах различных структурных образований центральной нервной системы. Если у интактных животных в синий цвет (ненасыщенные жирные кислоты) окрашиваются только цитоплазматические мембраны нейронов и небольшие синие отложения встречаются изредка в цитоплазме нервных клеток У слоя коры и ядер черепно-мозговых

нервов, то введение коразола приводит к появлению в цитоплазме нейронов темно-синих плотных включений даже во II слое коры. Синее окрашивание распространяется и на дендриты, особенно апикальные. В отдельных крупных пирамидных клетках можно видеть, что оболочка апикального дендрита окрашена в серо-фиолетовый цвет (эферы холестерина). В глиальных клетках различных отделов мозга серо-фиолетовое окрашивание ядерной мембраны зачастую изменено на ярко голубое. Глыбки того же цвета появляются в нуклеоплаз-

ме глиоцитов (по-видимому, астроцитов), что указывает на скопление здесь сфингомиелина. Окраска миелиновых волокон изменяется в сторону увеличения интенсивности фиолетового цвета от красновато-фиолетового до синевато-фиолетового (увеличение эфиров холестерина). Эти явления отчетливо прослеживаются в вертикальных волокнах коры мозга и мозжечка, в базальных отделах моста.

При нанесении животным болевого раздражения изменения липидов менее резко выражены, отмечается лишь несколько более синяя окраска цитоплазмы нейронов ретикулярной формации, ядра Дейтерса и клеток Пуркинье (см. рис. 3), где, 1 — бледно-голубое окрашивание цитоплазмы нейронов, 2 — голубой цвет, 3 — синее диффузное окрашивание цитоплазмы, 4 — наличие темно-синих глыбок в цитоплазме.

Под влиянием исследованных раздражителей весьма незначительно изменяется окраска на кальций. Введение коразола увеличивает интенсивность реакции (до темно-оранжевой) в миелиновых волокнах латерального обонятельного пучка, мозолистого тела, пирамидных путей продолговатом мозге. Цитоплазма нейронов, напротив, окрашивается бледнее, чем в норме. Болевое раздражение вызывает такое же побледнение окраски нервных клеток, преимущественно коры.

Изменение содержания серебра в ядрах нейронов двигательной коры, аммонова рога, гипоталамуса и ретикулярной формации ствола мозга были достаточно четкими лишь при болевом раздражении (см. рис. 4, где 1 — серебро в ядрах, 2 — ядро бледно-фиолетовое, 3 — ядро красное содержится).

Кол-во
клеток
на 100

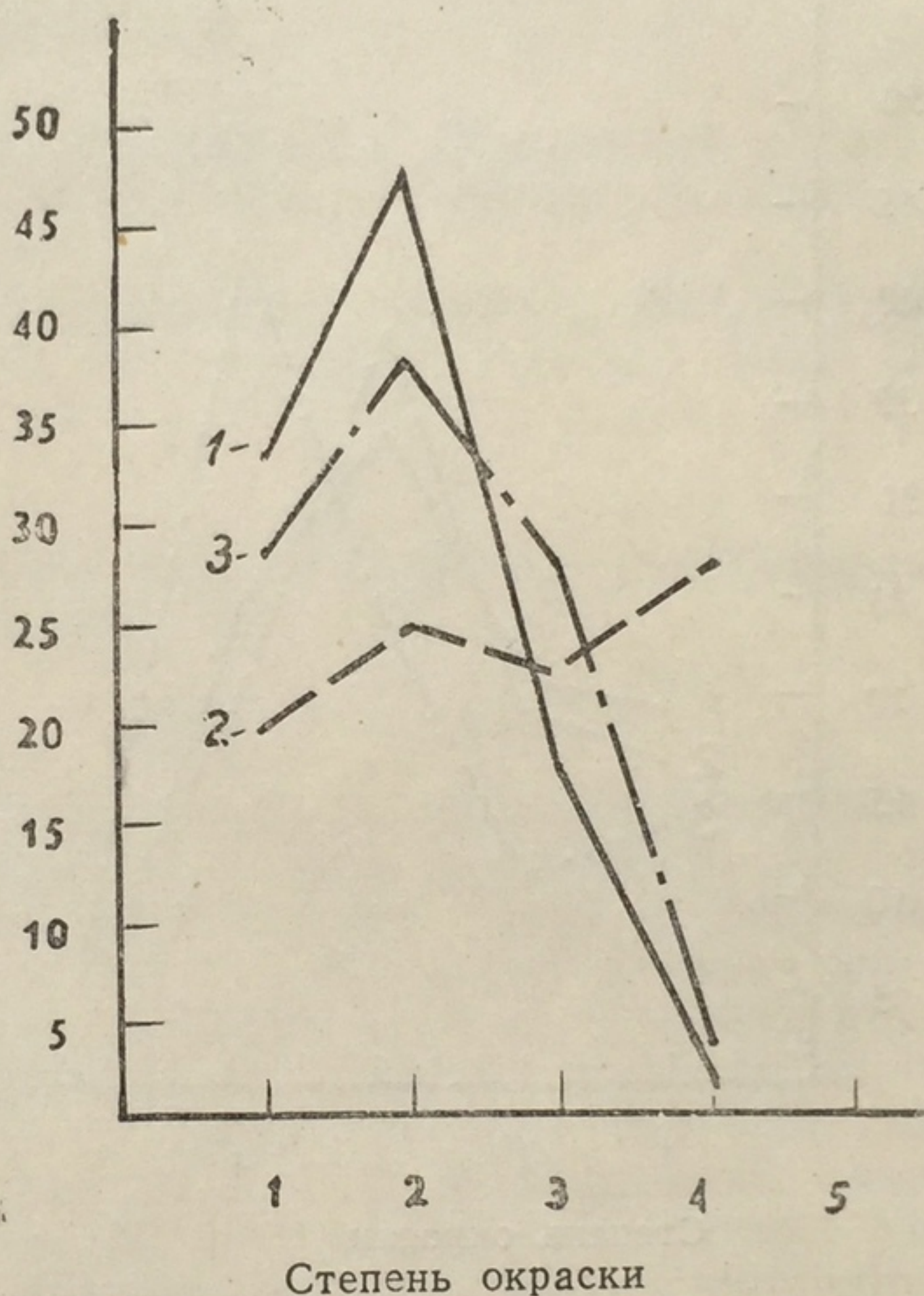


Рис. 3. Изменения содержания жирных кислот в ткани мозга при воздействии коразола и звука. Обозначения те же.

новато-фиолетовое, 4 — ядро темно-фиолетовое, цитоплазма тоже окрашена). Только в этой серии экспериментов можно отметить сдвиги в состоянии кислых мукополисахаридов: увеличение в миелиновых волокнах мозолистого тела и входящих чувствительных путей интенсивности синего окрашивания (накопление гепарин-сульфатов).

Звуковой раздражитель не оказывает заметного влияния на какой-либо из исследованных химических компонентов ткани мозга.

Таким образом, изменения, вызванные используемыми нами агентами, не являются значительными и могут без труда быть отдифференцированы от сдвигов, возникающих вследствие самого судорожного припадка. Введение коразола оказывает заметное влияние на активность холинэстераз, содержание сульфгидрильных групп, липидов и кальция. Болевое раздражение, кроме того, вызывает сдвиги в содержании серебра и кислых мукополисахаридов. Поскольку звуковой раздражитель в чистом виде не дает никаких изменений в исследованных гистохимических

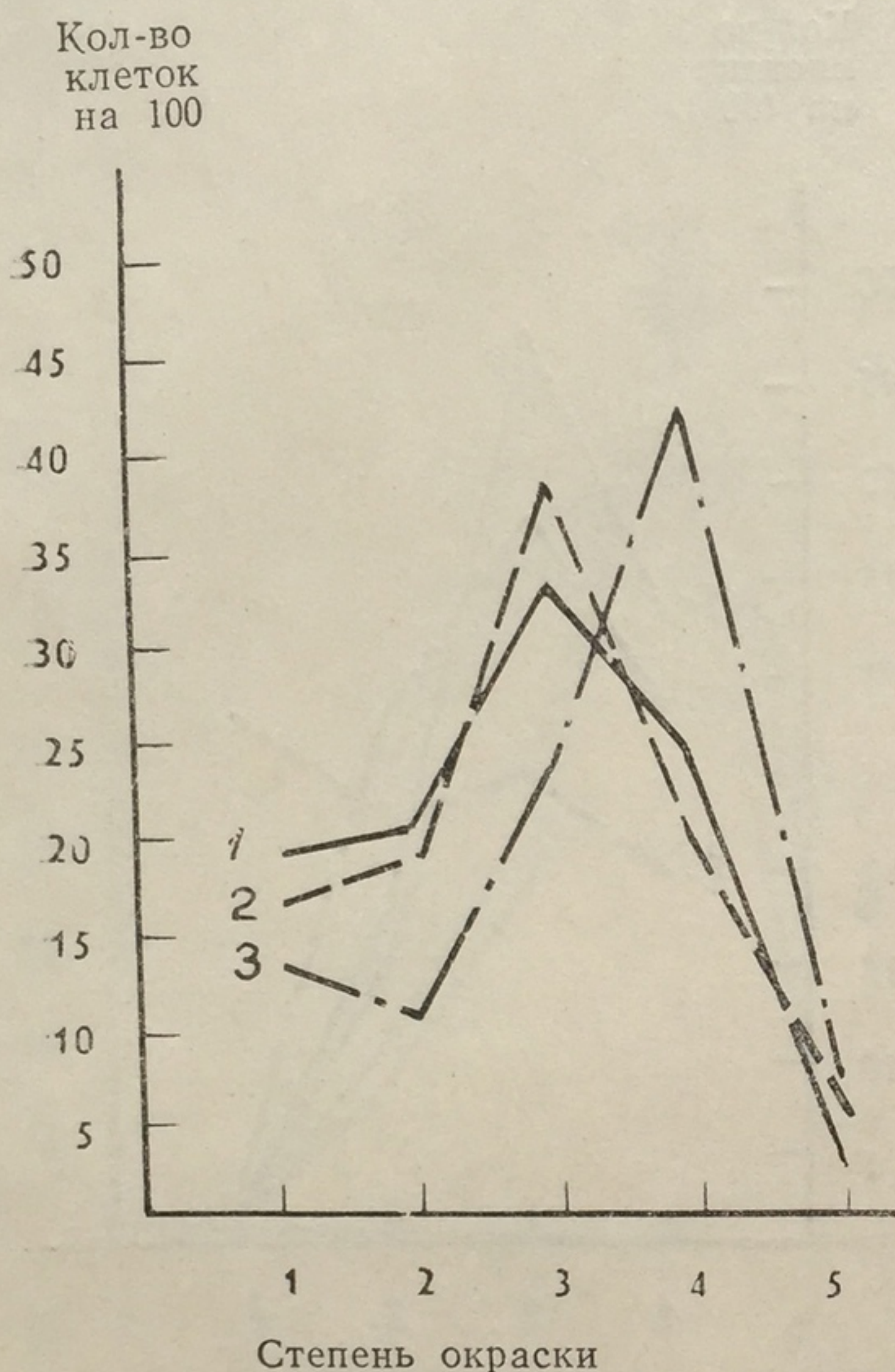


Рис. 4. Изменения содержания серебра в ткани мозга крыс при воздействии коразола и звука. Обозначения те же.

веществах, сочетание его с коразолом можно считать наиболее подходящей моделью для морфологического исследования.

Кроме того, описанный способ исследования судорожного состояния у крыс прост, не требует сложной аппаратуры и оборудования, дает большой процент полиморфных судорожных реакций, что позволяет подобрать материал, характеризующий различную степень выраженности судорожного процесса.

Сопоставление же данных, полученных на животных, под-

вергшихся комбинированному воздействию раздражителей, вследствие которых возникли судороги, с аналогичными показателями интактных крыс и крыс, получивших отдельные раздражители, позволяет составить представление о том, какие параметры показателей обусловлены непосредственно судорожным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

Захария Е. А.— В кн.: «Материалы докладов Всесоюзной научной конференции, посвященной 90-летию Казанского ветеринарного института». Казань, 1963, 495.

Крушинский Л. В.— Успехи современной биологии, 1949, 28, 1, 43.

Ellman G. L., Sullivan C. V.— *Experim. Neurol.*, 1965, 13, 191—197.

The model of the convulsive paroxysm more suitable for morphological explorations

N. B. Poliakova, G. N. Mirotvorskaja

The seizure by the rats were produced with the influence of subthreshold dose of corazol (50 mg/kg subcutaneous) and physiological afferential irritations: audiogenic and painful. Histochemical study of rats' cerebral tissue who were subjected to action of each the stated irritants separately showed that the corazol influenced at the activity of cholinesterases, content SH-groups, lipids and calcium noticeably. The painful irritation provoked, furthermore the displacements in content of silver and acid mucopolisaccharides. So long as the audiogenic irritant didn't provoke changes in the studied histochemical indices its combination with corazol can be considered the most suitable model for studying the morphological changes appearing in consequence of the paroxysmal statements.

НЕКОТОРЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ РАЗВИТИЯ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ (по данным ЭЭГ) И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Л. Н. НЕРОБКОВА, Э. А. ГРЕЙНЕР
(Москва)

Роль эндокринной системы в развитии судорожного состояния изучалась целым рядом авторов (Пинкус, 1943; Вайне, 1954; Вудбури и сотрудники, 1954; Хогленд и сотрудники, 1946, 1955, 1961). В настоящее время доказано, что взаимосвязь эндокринной системы с высшими отделами центральной нервной системы по принципу «обратной связи» играет решающую роль в формировании приспособительных реакций организма, поддержке гомеостаза и организации поведенческих реакций (Селье, 1946; Гаррис, 1937, 1955; Лишак, Эндреци, 1964; П. Д. Горизонтов, Г. Н. Протасова, 1968; М. С. Кахана, 1968, и др.). Установлено, что в ответ на действие патогенного раздражителя происходит усиление секреции как в передней доле гипофиза, так и в коре надпочечников (А. А. Богомолец, 1905 и др.). Причем изменение функции гипофизарнонадпочечниковой системы, вызываемое раздражением различных областей коры мозга, несомненно, реализуется через подкорковые структуры.

Опыты проводились на 24 крысах-самцах, весом 200—300 г, которым в условиях хронического опыта вживлялись электроды в амигдалу (латеральную и медиальную часть), вентромедиальное и латеральное ядра гипоталамуса, гиппокамп и двигательную область коры (истинный и зеркальный очаг).

Подкорковые электроды изготовлялись из нихромовой проволоки в стеклянной или лаковой изоляции. Регистрация

ЭЭГ производилась на 13-канальном чернильно-пишущем электроэнцефалографе фирмы «Nihon Kohden».

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта в двигательную область коры по методике, описанной в предыдущей статье. Контрольным крысам (10 животных) канюля вводилась без кобальта. Запись электрической активности производилась ежедневно, начиная со второго дня после операции. Каждая крыса исследовалась не менее двух недель. Запись ЭЭГ производилась в условиях свободного передвижения животного по камере.

О функции коры надпочечников как опытных, так и контрольных животных мы судили по выделению 17-кетостероидов в суточном количестве мочи (определялись по методу Норманберского) и содержанию аскорбиновой кислоты в надпочечниках (по методу Роя).

Исследования проводились на второй, четвертый и двенадцатый день. Полученные результаты характеризуют функциональное состояние коры надпочечников в различные периоды развития судорожного синдрома.

Было отмечено, что в первые 3—4 дня после операции картина электрограмм «бескобальтовых» крыс была сходна с картиной электрограмм крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом. Электрограммы во всех отведениях характеризовались дизритмичной активностью с наличием большого количества медленных и быстрых волн с острыми вершинами. В эти дни у двух «кобальтовых» крыс отмечались спонтанные «эпилептиформные» разряды в виде пароксизмальных вспышек острых волн частотой 4—5 гц, с амплитудой выше 200 мкв в сочетании с более быстрыми высокоамплитудными волнами типа пиков. Однако, в ответ на звуковой раздражитель появление эпилептиформной активности отмечалось у всех «кобальтовых» крыс, в то время как у контрольных животных подобного эффекта не наблюдалось.

В последующие дни электрическая активность крыс без кобальта изменялась в сторону уменьшения количества острых волн во всех отведениях. У крыс с кобальтовым очагом на 4—5 день в ЭЭГ отмечались спонтанные «эпилептиформные» разряды из высокоамплитудных острых волн, частотой 4—5 герц. Эпилептиформная активность начинала доминировать по амплитуде в электрограммах, записанных от поверхности коры в области истинного и зеркального очага. В электрограммах, записанных от подкорковых структур, эпилеп-

тиформная активность, как правило, была выражена несколько слабее. Однако у ряда крыс эпилептиформная активность уже в первые дни развивалась во всех отведениях, без четких регионарных особенностей. Параллельно с изменениями на ЭЭГ наблюдались и некоторые отклонения в деятельности надпочечников. Так на второй день после вживления электродов и введения канюли у крыс опытной и контрольной групп было отмечено заметное повышение количества 17-кетостероидов, выделяемых с мочой, а содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках упало по сравнению с нормой. Указываемые сдвиги, по-видимому, связаны с повышением функции надпочечников под влиянием операционной нагрузки. На четвертый день после начала опыта уровень 17-кетостероидов в моче у «кобальтовых» крыс был несколько снижен по сравнению с контрольной группой. Показатели же контрольной группы не отличались от таковых интактных животных. Таким образом, к моменту появления пароксизмальной активности на ЭЭГ, мы наблюдали нормализацию функции коры надпочечников у контрольной группы и небольшое снижение ее у «кобальтовых» крыс. Количество же аскорбиновой кислоты в надпочечниках оставалось на уровне предыдущего исследования, что можно объяснить известной инертностью процесса выработки аскорбиновой кислоты тканями надпочечников (по данным Бродиш и Лонг, 1960, восстановление количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках происходит в 100 раз медленнее, чем его потеря).

В последующие дни отмечалось постепенное ослабление эпилептоидных знаков в корковых электрограммах, где теперь регистрировалась дизритмичная активность в виде быстрых и медленных волн с пологими вершинами и амплитудой до 70 мкв. В электрограммах, записанных от подкорковых структур, эпилептоидная активность сохранялась, либо даже несколько усиливалась.

Наиболее четко эпилептоидная активность проявлялась в гиппокампе, медиальной части амигдалы и вентромедиальном ядре гипоталамуса. В ответ на звуковое и световое раздражение отмечалось усиление эпилептоидной активности.

На 12 день после начала опыта наблюдалось уже значительное снижение количества 17-кетостероидов в моче и заметное повышение количества аскорбиновой кислоты в тканях надпочечников. Букер с соавторами (1951) доказали, что кортикостероиды уменьшают содержание аскорбиновой кис-

лоты в тканях. Полученные результаты подтверждают исследования отечественных и зарубежных авторов, указывающих на существование прямой зависимости между биоэлектрической активностью и функцией надпочечников (П. Д. Горизонтов, Т. Н. Протасова, 1968; Лишак, Энреци, 1964 и др.)

При сопоставлении данных по изменению электрической активности мозга крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом в двигательной области коры и контрольных крыс с каюлей без кобальта выявляются четкие различия, выражающиеся в отсутствии эпилептоидных знаков у контрольных крыс. Наши данные, следовательно, указывают на то, что при аппликации кобальта эпилептогенный эффект на поверхность коры возникает в результате специфического воздействия кобальта и не является результатом механического раздражения мозга.

Анализ изменений электрической активности в коре и различных подкорковых структурах мозга при развитии эпилептического процесса позволил нам установить два периода в развитии судорожной активности по данным ЭЭГ «кобальтовых» крыс. Первый период характеризовался наличием острых волн во всех отведениях и эпилептоидных знаков, генерализованных по всем отведениям, но доминирующих в коре (как в истинном, так и в зеркальном очагах). Вторым периодом характеризовался ослаблением эпилептоидных знаков в коре и некоторым усилением их в подкорковых образованиях (гиппокамп, медиальная часть амигдалы, вентромедиальное ядро гипоталамуса). Последние, по-видимому, и обуславливают соответствующие изменения функций надпочечников.

Приведенные результаты при изучении реакции надпочечников у животных с хроническим эпилептогенным очагом показывают, что развитие судорожного состояния вызывает снижение функциональной активности надпочечников и тем самым способствует снижению судорожной готовности организма подопытных животных.

ЛИТЕРАТУРА

- Богомолец А. А.—К вопросу о микроскопическом строении надпочечников в связи с их отделительной деятельностью. Одесса, 1905.
Горизонтов П. Д., Протасова Т. Н.—Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии (к проблеме стресса). М., 1968.
Кахана М. С.—Патофизиология эндокринной системы. М., 1968.
Booker W. et al.—Proc. Soc. Exp. Biol., 1951, 78, 170.

- Harris G. W., Woods J. W.—J. Physiol. (Lond.), 1958, 143—246.
Hoagland H.—In: «The Physiology of Emotions». Springfield, Illinois, Thomas, 1961.
Hoagland H. et al.—J. Appl. Physiol., 1955, 8, 149.
Hoagland H. et al.—J. Clin. Endocrinol., 1946, 6, 30.
Lissak K., Endroszi E.—In: «A magatartás idegi és hormonalis scervezodese». Medicina, Budapest, 1964.
Pincus G., Hoagland H.—J. Aviation Med., 1943, 14, 173.
Selye H.—J. Clin. Endocrinol., 1946, 6, 117.
Wayne H. L.—J. Clin. Endocrinol., 14, 1039.
Woodbury D. M.—Recent Progress in Hormone Research, 1954, 10, 65.

Some correlations at development of the convulsive activity (on EEG data) and the functional conductions of the adrenals in the experimental model

L. N. Nerobkova, E. A. Greiner

The experimental epileptogenic focus was arose by application of cobalt on the motor cortex. The development of convulsive activity on EEG occurred simultaneously with decrease of content of 17-ketosteroids in urine and increase of content of ascorbinic acid in tussue of adrenals. The convulsive activity on EEG had been occurring in form of sharp high-amplitude oscillations for the first two days. Its further development occurred in two phases. There were the widespread changes in the first phase, in the second one were observed the dissappearance of epipeptiformic signs from the cortical EEG with their preservation in subcortical areas (hyppocampus, amygdala, hypothalamus). The last must be causing the changes of the functions of adrenals.

про
ли
рох

в
жа
зол

(19
вей
пад
рез
тка

жи.
моз

уро

при
чив
Р
тив
Так
хол
3—22

СИСТЕМА АЦЕТИЛХОЛИН-ХОЛИН-ЭСТЕРАЗА В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ МОДЕЛИРОВАНИЯ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

Л. Л. БОНФИТТО
(Москва)

Многочисленные литературные данные, посвященные вопросу изучения содержания ацетилхолина и активности холинэстеразы в мозговой ткани при экспериментальном судорожном припадке, весьма противоречивы.

Так, в исследованиях Накацима (1951) и Торда (1953) в предсудорожном периоде установлено увеличение содержания свободного ацетилхолина в ткани мозга крыс (коразоловые судороги).

Экспериментальные наблюдения Рихтера и Кроссланда (1949), Цуккермана (1957), Фельдберга (1959), Мак Ильвейна (1962) и др. показали, что в начале судорожных припадков, независимо от способа их вызывания, происходит резкое уменьшение содержания ацетилхолина в мозговой ткани, а затем некоторое его увеличение.

Мак Ильвейн (1962), Форстер и Мэдоу (1950) обнаружили, что повышение содержания ацетилхолина в ткани мозга вызывает судороги.

Ульсхафер (1958) во время судорог отмечал снижение уровня ацетилхолина в мозговой ткани.

Данные об активности холинэстераз в мозговой ткани при экспериментном судорожном припадке также разноречивы.

Ряд авторов наблюдал увеличение холинэстеразной активности при различных способах воспроизведения судорог. Так, А. И. Гошев (1955) обнаружил увеличение активности холинэстераз в ткани головного мозга кроликов при судоро-

рогах, вызванных введением коразола и инсулина. Мори (1959), А. А. Покровский и Л. Г. Пономарева (1965) тоже отмечали увеличение ацетилхолинэстеразной активности при судорогах (коразоловые, аудиогенные, электрические) в ткани головного мозга кошек и крыс. Тауер (1960) рассматривает повышение активности холинэстераз в эпилептогенных очагах как компенсаторную реакцию организма, связанную с увеличением содержания ацетилхолина.

Другие исследователи, наоборот, обнаружили снижение активности холинэстераз в ткани мозга во время судорог (Джакетти, 1961; Стефанова и Русинов, 1964).

В настоящее время известно, что ацетилхолин является одним из важнейших физиологических медиаторов и принимает активное участие в передаче нервного возбуждения как в центральной, так и в периферической нервной системе. Принимая во внимание тот факт, что эпилептический приступ возникает в результате синхронного возбуждения огромного количества нейронов, можно предположить, что наряду с действием других биологически активных веществ, в основе патогенеза судорожного синдрома лежит нарушение ферментативных процессов гидролиза и синтеза ацетилхолина, а также освобождение его из связанных форм.

Учитывая, что система ацетилхолин-холинэстераза является одним из наиболее специфических звеньев передачи нервного возбуждения и то, что ацетилхолин обладает судорожным действием, задачей настоящей работы было изучение содержания ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы в трех отделах головного мозга белых крыс, самцов (продолговатый мозг, гипоталамус, кора) в разные периоды экспериментального судорожного припадка: предсудорожное состояние, тоническая фаза судорожного припадка и коматозное состояние.

Содержание ацетилхолина определялось биологическим методом, активность ацетилхолинэстеразы — колориметрическим методом В. А. Свешникова и Г. Я. Пеккер (1965).

Было проведено две серии опытов. В первой — предсудорожное состояние вызывалось введением 50 мг/кг коразола подкожно, а судорожное — той же дозы коразола внутрибрюшинно. Во второй серии опытов эпилептогенный очаг создавался вживлением канюль с порошком металлического кобальта в кору головного мозга. Вживление канюль и электроэнцефалографическая оценка физиологического состояния центральной нервной системы у опытных и контрольных жи-

вотных проводились Л. Н. Неробковой. Животные декапировались. Все дальнейшие операции по подготовке мозговой ткани для биохимических исследований проводились на холоду.

Первая серия опытов (150 животных). Через 15—20 минут после подкожного введения коразола появление генерализованных высокоамплитудных эпилептиформных разрядов на электроэнцефалограммах могло свидетельствовать о наличии судорожной готовности у животных. В этот период изменялось общее поведение животных: вначале наблюдалось быстро проходящее двигательное беспокойство, учащение дыхания, половое возбуждение. Затем животные успокаивались, менялся их внешний вид: они становились напряженными, спины были выгнуты, шерсть взъерошена.

Как видно из таблицы 1, в предсудорожном состоянии во всех изучавшихся отделах головного мозга крыс содержание ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы увеличивались по сравнению с контрольной группой животных, что статистически достоверно (соответственно $P < 0,001$; $P < 0,02$), причем величины верхних и нижних пределов колебаний были значительно выше, чем в контроле. При сопоставлении содержания ацетилхолина в трех изучавшихся отделах головного мозга не было обнаружено значительного различия. Наиболее высокая активность ацетилхолинэстеразы имела в продолговатом мозгу.

На высоте тонической фазы, наступавшей через 5—7 минут после внутрибрюшинного введения коразола, установлена высокая степень достоверности снижения уровня ацетилхолина ($P < 0,001$) и активности ацетилхолинэстеразы ($P < 0,001$) во всех изучавшихся отделах головного мозга крыс по сравнению с контролем, а также по отношению к группе животных, обследованных в предсудорожном состоянии (таблица 1).

Коматозное состояние у животных характеризовалось полным отсутствием движения, резким понижением рефлекторной возбудимости.

В этот период величины всех изучавшихся показателей, за исключением несколько сниженного содержания ацетилхолина в коре, приближались к контрольным значениям. Также было обнаружено достоверное увеличение содержания ацетилхолина ($P < 0,001$) и активности ацетилхолинэстеразы ($P < 0,01$) во всех изучавшихся отделах головного мозга крыс по сравнению с данными, полученными для груп-

СОДЕРЖАНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА (АХ) В $\mu\text{г}$ И АКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ (АХЭ) В мкМ/г В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ КОРАЗОВОГО СУДОРОЖНОГО ПРИПАДКА И В КОНТРОЛЕ

		Продолговатый мозг		Кора		Гипоталамус	
		АХ	АХЭ	АХ	АХЭ	АХ	АХЭ
Контрольные животные	$M \pm m$ колебания $n=10$	$2,4 \pm 0,07$	$108,1 \pm 10,8$	$2,5 \pm 0,06$	$61,8 \pm 1,3$	$1,98 \pm 0,07$	$81,5 \pm 6,4$
		2,0—2,7	76,9—184,6	2,2—2,7	50,7—64,1	1,6—2,4	61,5—123,0
Предсудорожное состояние	$M \pm m$ колебания $n=10$	$3,0 \pm 0,11$	$150,2 \pm 13,6$	$3,3 \pm 0,09$	$73,1 \pm 4,1$	$3,0 \pm 0,17$	$112,7 \pm 6,6$
		2,5—3,7	92,3—215,3	2,7—3,6	61,5—92,3	2,3—4,0	92,3—153,8
Судороги (тоническая фаза)	$M \pm m$ колебания $n=10$	$0,87 \pm 0,08$	$70,7 \pm 4,1$	$0,76 \pm 0,10$	$55,3 \pm 2,5$	$0,90 \pm 0,13$	$65,8 \pm 2,2$
		0,57—1,20	61,5—92,3	0,42—1,28	46,0—61,5	0,38—1,79	61,5—76,9
Коматозное состояние	$M \pm m$ колебания $n=13$	$2,4 \pm 0,15$	$90,7 \pm 5,8$	$1,76 \pm 0,14$	$61,3 \pm 2,1$	$2,03 \pm 0,06$	$81,4 \pm 3,8$
		1,33—3,3	64,1—141,0	1,25—3,0	47,3—76,9	$1,6 \pm 0,3$ 10	$61,5 \pm 92,3$ 10

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА (АХ) В μ /г И АКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ (АХЭ) В мкМ/г В МОЗГОВОЙ ТКАНИ КРЫС НА 5 И НА 9 СУТКИ ПОСЛЕ ВЖИВЛЕНИЯ КАНЮЛЬ С КОБАЛЬТОМ И В КОНТРОЛЕ

		Продолговатый мозг		Кора	
		АХ	АХЭ	АХ	АХЭ
5 сутки после вживления канюль без кобальта (контроль)	М \pm ш колебания п=5	1,03 \pm 0,15	79,9 \pm 5,7	0,83 \pm 0,11	65,1 \pm 5,7
		0,66—1,6	61,5—92,3	0,55—1,2	46,1—76,9
5 сутки после вживления канюль с кобальтом	М \pm ш колебания п=5	1,8 \pm 0,14	101,5 \pm 3,7	1,39 \pm 0,24	101,5 \pm 9,0
		1,21—2,4	92,3—107,6	0,84—2,10	76,9—123,0
9 сутки после вживления канюль без кобальта (контроль)	М \pm ш колебания п=10	1,41 \pm 0,13	72,8 \pm 2,96	1,18 \pm 0,12	63,9 \pm 3,1
		0,80—2,42	61,5—92,3	0,55—1,71	51,2—76,9
9 сутки после вживления канюль с кобальтом	М \pm ш колебания п=11	2,88 \pm 0,35	110,6 \pm 3,9	2,7 \pm 0,2	91,3 \pm 3,4
		0,88—5,30	92,3—128,1	1,5—4,3	76,9—109,7

пы животных, обследованных в тонической фазе припадка (таблица 1).

Вторая серия опытов (30 животных). Появление спонтанных эпилептиформных разрядов преимущественно в корковых электроэнцефалограммах на 5 сутки после вживления канюль с кобальтом могло свидетельствовать о наличии судорожной готовности у подопытных животных.

На 9 сутки у животных с эпилептогенными кобальтовыми очагами регистрировалось усиление эпилептиформной активности в электроэнцефалограммах, записанных от подкорковых структур.

Как показано в таблице 2, на 5 сутки в коре и в продолговатом мозгу обнаружено увеличение содержания ацетилхолина ($P < 0,01$) и активности ацетилхолинэстеразы ($P < 0,01$) по сравнению с контролем.

На девятые сутки наблюдалось дальнейшее увеличение обоих показателей по сравнению с группой животных, обследованных на 5 сутки (соответственно: $P < 0,001$; $< 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что независимо от способа моделирования судорожной активности (введение коразола, вживление канюль с кобальтом) в предсудорожном состоянии наблюдалось увеличение содержания ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы в изучавшихся отделах головного мозга крыс.

Во время тонической фазы коразолового судорожного припадка обнаружено значительное снижение содержания ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы, что может свидетельствовать об истощении холинэргической системы.

По окончании судорог, в коматозной фазе, содержание ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в мозговой ткани увеличивались по сравнению с данными, полученными для группы животных, обследованных во время тонической фазы припадка. Возможно наступал период восстановления и изучавшиеся показатели приближались к контрольным величинам, что по всей вероятности связано с активизацией холинэргической системы. Активность ацетилхолинэстеразы изменялась параллельно содержанию ацетилхолина, что подтверждается данными, полученными Тауером (1960).

Можно предположить, что наряду с другими факторами, система ацетилхолин-холинэстераза участвует в подготовке судорожного припадка и характер проявления его в известной мере может зависеть от состояния холинэргической системы.

ЛИТЕРАТУРА

Гошев А. И.— О влиянии судорожных состояний на активность холинэстеразы у животных и у больных эпилепсией. Автореферат диссертации кандидатской Л., 1955.

Покровский А. А., Пономарева Л. Г.— Журнал высшей нервной деятельности, в. 1, 1965, 120.

Свешников В. А., Пеккер Г. Я.— «Лабораторное дело», № 6, 1965, 327.

Мак Ильвейн Г.— Биохимия и центральная нервная система. М., 1962.

Стефанова Л., Русинов К.— Известия Института физиологии (София), 1964, т. 8, 133.

Torda C.— Am. J. Physiol., 1953, 173, 179.

Nakazima T.— J. Japan. Surg. Soc., 1951, 52, 23.

Richter D., Crossland—J. Am. J. Physiol., 1949, 159, 247.

Zuckerman E.— Stud. Cercet. Neurol., 1957, 2/1, 135.

Feldberg W.— In: Metabolism of Nervous System. New-York, 1959, 493.

Mori A.— Shikoku Igaki Zasshi, 1959, 15, 339.

Tower D. B.— Neurochemistry of Epilepsy. Springfield, 1960.

Ulshafer Th.— J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 718.

Giachetti A.— Arch. Fisiol., 1961, 60, 263.

Forster F. M., Madow L.— Am. J. Physiol., 1950, 161, 430.

The acetylcholine-cholinesterase system in some region of the rat's brain by different methods of modelling of convulsive activity

L. L. Bonfitto

It was studied the content of acetylcholine and activity of cholinesterase in three regions of rat's brain (brain stem, cortex, hypothalamus) by different phases of experimental seizure (before the convulsions, in tonic phase, by state of coma).

The convulsive activity was provoked by the injection of corazol as well as inducing of canule with cobalt in cerebral cortex.

In before-convulsive state was determined the increase of acetylcholine content and activity of acetylcholinesterase. The tonic phase was characterized by the decrease of these indices both with respect to control group and to before-convulsive state.

The content of acetylcholine and activity of its enzyme were increased by the coma after corazol seizure in comparizon by tonic phase of seizure.

О ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ДОЗЕ БЕНЗОНАЛА И МОРФОЛОГИЧЕ- СКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ РАЗ- НЫХ ДОЗ ПРЕПАРАТА

Н. Т. ХОХРИНА
(Москва)

При лечении эпилепсии лекарственная терапия занимает доминирующее положение. За последние десятилетия синтезировано много новых противосудорожных средств, оказывающих положительный эффект при различных формах заболевания.

В 1957 г. в Томском политехническом институте в лаборатории синтеза лекарственных препаратов проф. Л. П. Кулевым с сотрудниками был синтезирован бензонал (1-бензоил-5 фенил-5 этил-барбитуровая кислота).

Это — белый кристаллический порошок горького вкуса, практически нерастворим в воде и органических растворителях, плохо растворим в 40° и 70° спирте, но растворяющийся в горячем 96° спирте.

Фармакологическая апробация препарата проводилась на кафедре фармакологии Томского медицинского института проф. Е. М. Думеновой. Бензонал оказался эффективным при стрихниновых, коразоловых и камфорных судорогах в дозах 0,03—0,06 г/кг при подкожном и внутрибрюшинном введении и не влиял на ареколиновые и никотиновые гиперкинезы. По своему противосудорожному действию он в два раза слабее фенобарбитала, но в три раза менее токсичен: ЛД₅₀ фенобарбитала — 120 мг/кг; ЛД₅₀ бензонала — 345,0 (292,0—407,1) (материалы Центрального фармкомитета).

Препарат применяется для лечения судорожных форм эпилепсии различного происхождения, включая случаи с

джексоновскими и фокальными припадками (И. М. Савич, 1962; Н. Н. Андреева и В. И. Ключиков, 1964). Наиболее эффективен бензонал при больших судорожных припадках (И. М. Савич, 1962; В. П. Белов, 1962; Н. Н. Андреева, 1963, 1964, 1965). В ряде случаев он положительно действует и при малых припадках (И. М. Савич, 1962; Н. В. Шубин, А. М. Шварц и Н. И. Чернышова, 1964; М. И. Машковский, 1967), иногда помогает при бессудорожных формах припадков (сумеречные расстройства сознания с автоматизмом, дисфории и др.) (Н. Н. Андреева, 1963).

Для изучения противосудорожного действия бензонала (определение ED_{50}) проведен эксперимент на 50 нелинейных белых крысах-самцах, весом 80—130 г. Судороги вызывались электрическим током (методика максимального электрошока по Томану 150 МА в течение 0,2 сек.) (Томан, Свинярд и Гудман, 1964). Все животные были разделены на 5 групп по 10 крыс в каждой. Первая группа была контрольная: препарат этим животным не вводился, но в течение 5 часов через каждый час у них вызывались судороги методом максимального электрошока. Полученные в этой группе результаты сравнивались с данными в испытываемых группах. Таких групп было четыре. В первой группе бензонал вводился в дозе 10 мг/кг, во второй — 30 мг/кг, в третьей — 40 мг/кг, в четвертой — 80 мг/кг (эмульсия препарата на «Твин-80»). У всех подопытных крыс на протяжении 5 часов вызывались судороги максимальным электрошоком с промежутками в 1 час как от введения бензонала, так и между судорожными приступами. Определялся процент защиты животных, обусловленный действием бензонала (отсутствие тонической фазы в ответ на раздражение электрическим током или замена ее клоническими подергиваниями). Противосудорожная доза бензонала (ED_{50}) рассчитывалась по методу Литчфилда и Уилкоксона (Литчфилд и Уилкоксон, 1949; М. Л. Беленький, 1959). В результате проведенных исследований получены следующие данные:

$$ED_{50} = 21 (13,1 \div 33,6) \text{ мг/кг при } P = 0,05;$$

$$ED_{84} = 45 \text{ мг/кг};$$

$$ED_{16} = 9,2 \text{ мг/кг}.$$

Для исследования состояния структур головного мозга при действии достаточно эффективных противосудорожных доз бензонала поставлен опыт на 20 белых нелинейных крысах-самцах, весом 80—130 г. Эксперимент проводился осенью, в первой половине дня при рассеянном дневном све-

те. Исследовались 3 дозы: 30 мг/кг — ED_{60} , 60 мг/кг — ED_{91} , 100 мг/кг — ED_{97} . Каждая доза вводилась пяти животным (внутрибрюшинно в виде эмульсии на «Твин-80»). Пять крыс были контрольными и бензонал не получали.

Для выяснения раннего эффекта действия препарата животных декапитировали во всех группах, включая контрольную, через 1,5 часа после введения бензонала.

Для окраски тканей головного мозга применялись электролитные методики: на нервные клетки — окраска по Ниссля, с предварительной фиксацией материала в спиртах и заливкой в целлоидин, на астроцитарную глию — по П. Е. Снесареву и Кахалу, на микро- и олигодендроглию — по Миагава-Александровской, материал для выявления глиии фиксировался в 10% кислом формалине. При анализе морфологических данных выявлены определенные сходство и различие при действии разных доз.

Мягкие мозговые оболочки различных отделов головного мозга при введении всех трех доз бензонала выглядят так же, как и в контрольной группе.

В сосудах мягких мозговых оболочек, а также вещества мозга не отмечается каких-либо значительных изменений при дозах 30 мг/кг, 60 мг/кг, 100 мг/кг.

Бензонал в дозах 30 мг/кг и 60 мг/кг не вызывает изменений в цитоархитектонике коры больших полушарий. Встречаются нервные клетки с несколько набухшими телами, разрыхлением цитоплазмы при сохранности тигроида, отмечается небольшая базофилия ядер некоторых нейронов. Все эти изменения локализуются в III—V слоях коры.

При дозе 100 мг/кг действие бензонала усиливается: отчетливее выявляется набухание не только цитоплазмы клеточных тел нейронов, но и их апикальных отростков, наблюдается некоторая гиперхромность окраски нейронов III—V слоев двигательной области (рис. 1).

В базальных ганглиях, таламо-гипоталамической области, в ретикулярной формации ствола мозга и ядрах черепно-мозговых нервов, в стволе мозга нейроны при всех трех дозах без значительных изменений своей структуры. Можно отметить только небольшое набухание клеточных тел.

Нейроглия различных областей мозга без признаков пролиферации как при дозе 30 мг/кг, так и при 60 мг/кг и 100 мг/кг.

При 30 мг/кг наряду с обычными астроцитами со светлыми зернистыми ядрами встречаются клетки с набухшими

ядрами. В отдельных астроцитах отмечается гомогенизация протоплазмы. Отростки многих клеток недостаточно хорошо контурируются. По ходу сосудов и в зонах пограничных мембран (в стенке желудочков и под оболочками) встречается небольшое скопление волокнистых астроцитов.

При дозе 60 мг/кг отмечается полиморфизм состояний астроцитов в разных структурах: незначительное набухание ядер отдельных клеток, различная интенсивность окраски части астроцитов, в единичных клетках имеется гиперхромность окраски ядер.

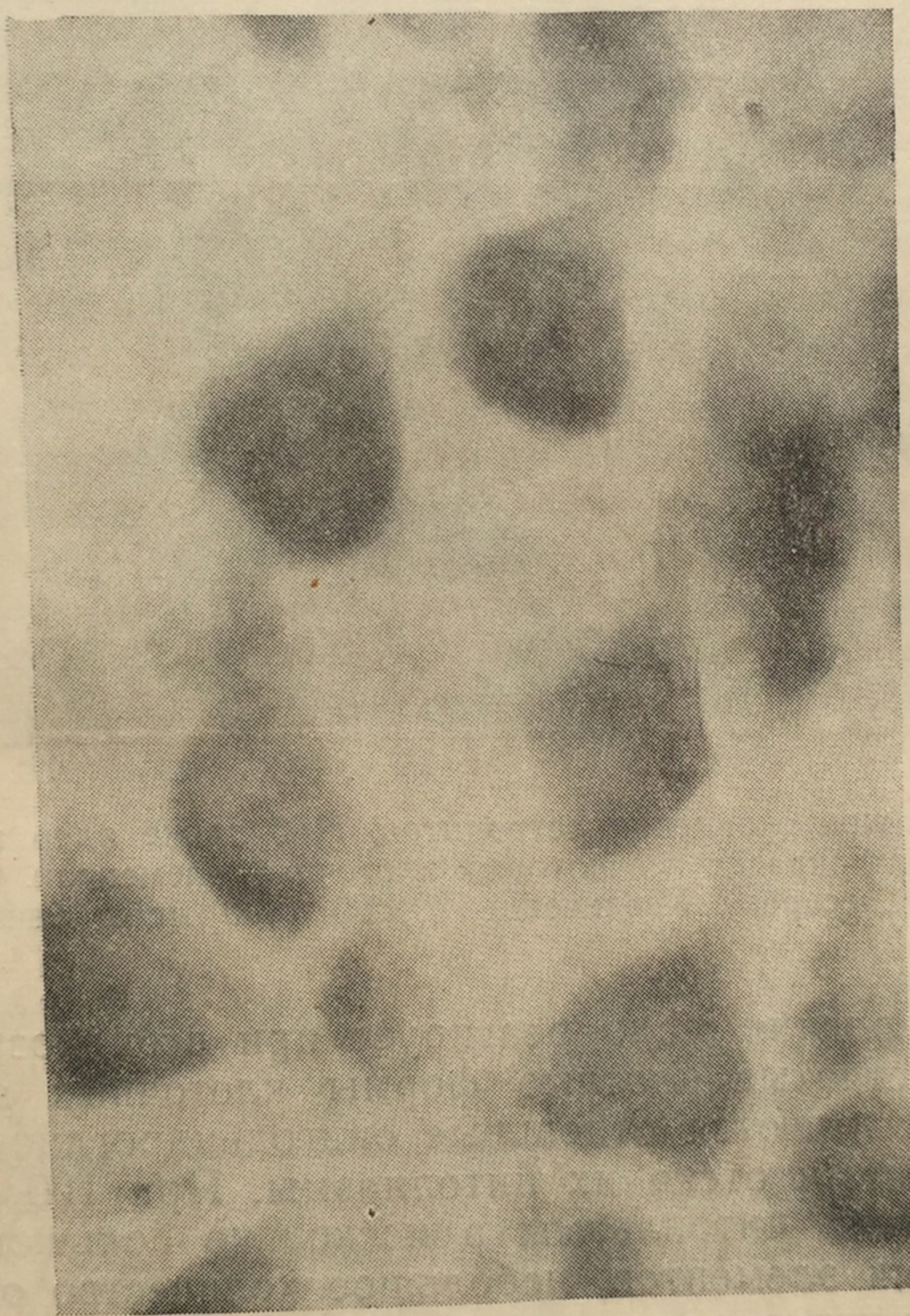


Рис. 1. Двигательная область коры. Признаки набухания нейронов с увеличением размеров ядра. Некоторые нейроны с гиперхромностью окраски цитоплазмы (100 мг/кг бензонала). Окраска по Нисслю. Увеличение 20×20.

При 100 мг/кг выше указанные изменения астроцитарной глиии усиливаются, резче выступают изменения тинкториальных свойств клеточных элементов, появляется значительное количество астроцитов с гиперхромными ядрами. В то же время явления набухания не являются ведущими и встречаются только в отдельных клетках (рис. 2).

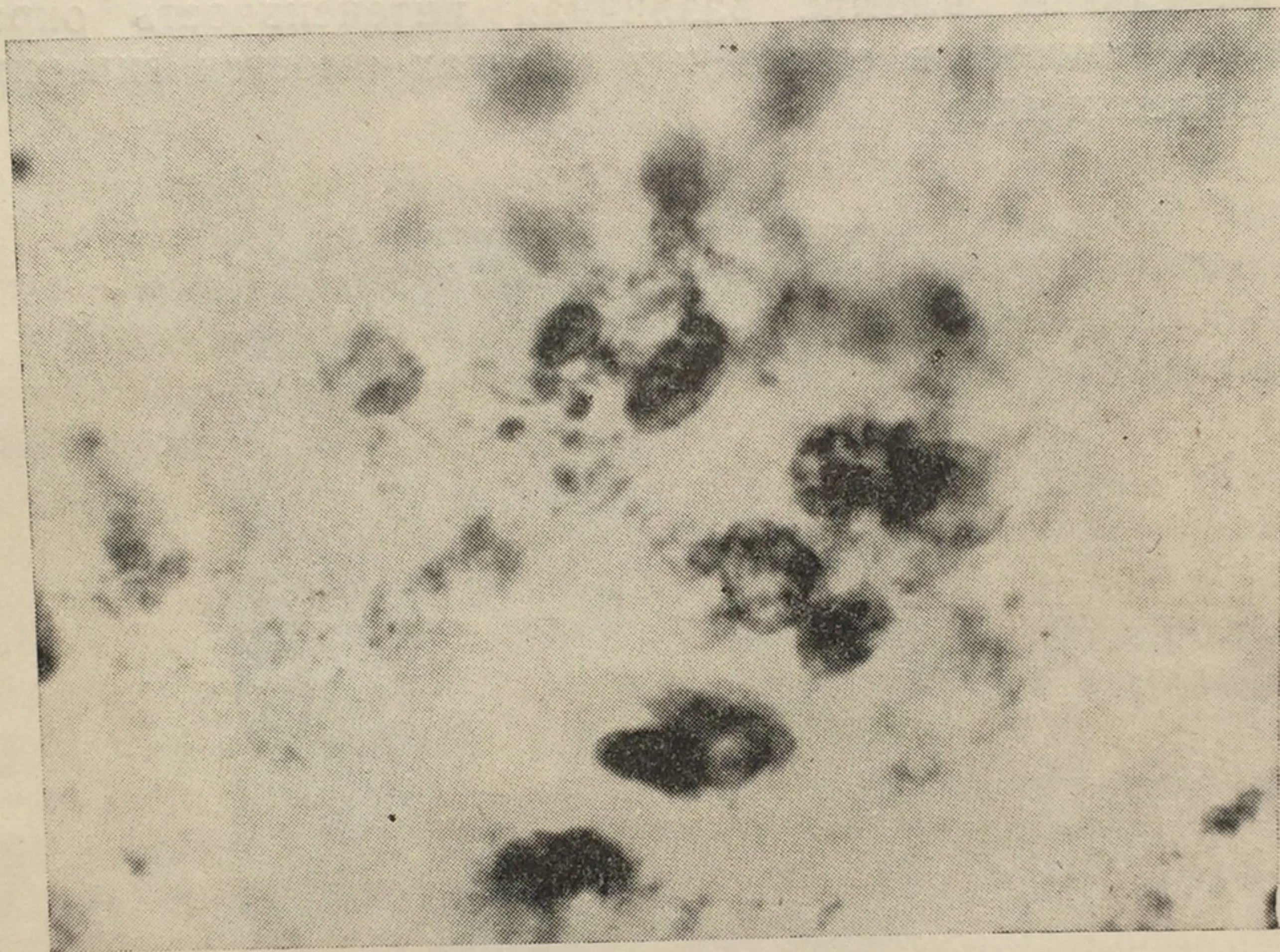


Рис. 2. Очажок скопления астроцитов. Набухание ядер и гиперхромность их окраски в некоторых клеточных элементах. Окраска по П. Е. Снесареву Увеличение 20×20 (100 мг/кг бензонала).

Олигодендроглия мало реагирует при всех дозах, преобладают отростчатые плотные формы клеточных элементов. При 60 мг/кг имеются отдельные олигодендроглиоциты с начальными фазами отека их цитоплазмы. При 100 мг/кг признаки набухания цитоплазмы в несколько большем количестве клеточных элементов, небольшое количество олигодендроглиоцитов с гиперхромными ядрами.

В микроглии при 30 мг/кг — 60 мг/кг — 100 мг/кг не отмечается изменений клеток по сравнению с контрольной группой.

Итак, проведенное исследование показывает, что введение разных доз противосудорожного препарата — бензонала

вызывает некоторые изменения в нейронах и глиальных элементах головного мозга интактных крыс.

а) Характер действия бензонала в дозе 30 мг/кг существенно не отличается от действия дозы 60 мг/кг.

б) Изменения в нейронах локализуются в III—V слоях коры, особенно в двигательной области. При 30 мг/кг и 60 мг/кг появляются признаки набухания клеточных тел нейронов, при 100 мг/кг отмечается набухание не только цитоплазмы клеток, но и их апикальных отростков, наблюдается некоторая гиперхромность окраски.

в) Нейроглия при всех трех дозах без признаков пролиферации. При 30 мг/кг и 60 мг/кг наблюдается небольшой полиморфизм состояний астроцитов в разных структурах головного мозга, отдельные олигодендроглиocyты с признаками набухания. При 100 мг/кг увеличивается количество астроцитов и олигодендроцитов с гиперхромными ядрами, однако эти клетки составляют небольшую часть по сравнению с обычными неизмененными клеточными элементами.

Таким образом, данное исследование показывает, что бензонал не оказывает токсического влияния на центральную нервную систему белых крыс. Через 1,5 часа после введения препарата возникают реактивные, функционально обратимые изменения в структурах центральной нервной системы, свидетельствующие о снижении уровня метаболизма в тканях мозга, наиболее ярко выраженные при дозе 100 мг/кг препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Андреева Н. Н.—Клиническая медицина, 1963, т. 41, в. 9, с. 81.
Андреева Н. Н.—В кн.: Вопросы экзогенных и органических невропсихических расстройств. Москва, 1964, в. 2, с. 11.
Андреева Н. Н.—«Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова», 1965, т. 65, в. 9, 1392.
Андреева Н. Н. и Ключиков В. И.—«Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова», 1964, т. 64, в. 8, 1235.
Беленький М. Л.—В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959, с. 71.
Думенова Е. М.—«Фармакология и химия», 1965, с. 109.
Савич И. М.—«Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова», 1962, т. 62, в. 10, с. 1550.
Шубин Н. В., Шварц А. М., Чернышова Н. И.—Материалы Всероссийской конференции по проблеме эпилепсии. М., 1964, с. 81.
Litchfield J., Welsoxon F.—J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1949, 96, 99.
Toman J., Swinbard E., Goodman J.—J. Neurophysiol., 1946, 9, 231.

The anticonvulsive dose of benzonal and morphological changes in the brain of experimental animals during the action of different doses of drug

N. T. Khokhrina

The anticonvulsive effect of native anitconvulsant benzonal was observed on 50 nonlinear albino rats, male, by means of the method of maximal electroshock according by Thoman. 20 rats' brains were studied microscopically after leading 3 various doses of benzonal (30, 60 and 100 mg/kg). The strongly expressed changes were observed by dose 100 mg/kg: swelling of neuronal bodies and dendrits with some hyperchromatosis of cytoplasm, increase of number of astrocytes and oligodendrocytes with swelling of slightly hyperchromic nuclei. In the analyzing doses benzonal had any toxic influence on the CNS of albino rats.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭНДОГЕННОГО СЕРЕБРА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛОЙ КРЫСЫ В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СУДОРОГАХ

Г. Н. МИРОТВОРСКАЯ
(Москва)

Серебро принадлежит к микроэлементам, обнаруженным в ткани головного мозга. Локализуется металл преимущественно в ядрах нейронов (А. О. Войнар, 1953). В организм серебро поступает с пищей. Физиологическая роль серебра мало изучена. Для большинства ферментов любые концентрации металла являются неконкурентным ингибитором (Диксон, Уэбб, 1966). Однако имеются указания об активирующем действии ионов серебра на АТФазу митохондрий и дифосфоглицератфосфатазу (Б. А. Хесин, 1964; Диксон, Уэбб, 1966).

Изменения содержания серебра в организме при функциональных и патологических состояниях изучены крайне недостаточно. В. А. Дельва (1965), Л. М. Дондыш (1966) обнаружили повышение концентрации серебра в сером веществе головного мозга при эпилепсии. Особенно резко возросло количество его при частых судорожных припадках. Исследования выполнялись методом эмиссионного спектрального анализа, который, будучи очень чувствительным, не позволяет, тем не менее, говорить о локализации металла в тех или иных структурных элементах ткани головного мозга. В доступной литературе не удалось найти сведений о локализации эндогенного серебра в нервной ткани ни в норме, ни в патологических состояниях.

Исследование локализации серебра в головном мозге белой крысы в норме и в различных фазах экспериментального судорожного припадка проводилось методом Окамато, принцип которого состоит в том, что пара-диметиламинобен-

зилиденроданин в кислой среде присоединяет ион серебра вместо водорода иминной группы. Полученное соединение окрашивается в красно-фиолетовый цвет (Глик, 1950; Пирс, 1962). Контрольные срезы после окрашивания помещали в 1% раствор бромистого калия. Калий вытесняет серебро из пара-диметилбензилиденроданина и полностью снимает окраску (соединения калия с роданином бесцветны). Степень окраски определялась визуально. Для удобства учета интенсивность окраски мы сочли целесообразным выразить в условных единицах:

- (—) — серебра в ядрах нейронов не содержится;
 - (±) — бледно-фиолетово окрашено ядро;
 - (+) — ядро красно-фиолетовое;
 - (++) — ядро темно-фиолетовое;
 - (+++)
- ядро темно-фиолетовое, цитоплазма тоже окрашена.

Опыты поставлены на беспородных белых крысах обоих полов, весом 120—150 г. Распределение серебра в норме изучено у 7 крыс. Животных забивали декапитацией. Мозг немедленно извлекали и фиксировали кислым 10% формалином.

Судорожные припадки вызвались у 40 беспородных белых крыс-самок (вес 120—150 г) сочетанием двух подпороговых раздражителей (50 мг/кг коразола и слабого звукового или болевого раздражителей). Животных забивали декапитацией в различные фазы припадка (тоническую, клоническую, клонико-тоническую). У 3 крыс припадок выражался каталепсией с единичными клоническими подергиваниями тела и конечностей.

Серебро обнаружено в нейронах всех отделов головного мозга. Наибольшая интенсивность реакции наблюдалась в крупных клетках ретикулярной формации ствола мозга и в зернистом слое мозжечка (++ и +++). Нейроны остальных областей мозга окрашиваются, в общем, одинаково. В различных отделах коры не имеется значительной разницы в содержании серебра, но все же нейроны всех слоев аммонова рога окрашиваются более ярко. Степень окраски возрастает в нижнем этаже коры (слои III—V). Отмечается зависимость между величиной нейрона и интенсивностью реакции: чем крупнее нейрон, тем больше серебра он содержит. В каждом слое коры окрашиваются ядра далеко не всех нервных клеток. По-видимому, в звездчатых нейронах серебро выявить не удалось. Утверждать, что их ядра не

содержат элемента нельзя, так как он может либо находиться в связанной форме, либо в количествах, неулавливаемых этой реакцией, хотя она позволяет определять концентрации металла 10^{-4} — 10^{-5} М (Пирс, 1962).

Серебро локализуется преимущественно в ядрах клеток. Ядрышко не окрашивается. В цитоплазме некоторых нейронов (в основном, принадлежащих двигательному анализатору) наблюдается бледно-розовое окрашивание.

В базальных ганглиях интенсивность реакции невелика (\pm) и (+). Более темно окрашены крупные нейроны бледного шара и хвостатого ядра (++). Большинство нервных клеток таламических ядер дают слабую (\pm) и умеренную реакцию. Она несколько выше (++) в ретикулярных ядрах и в большеклеточной части вентромедиального ядра. Нервные клетки гипоталамуса (паравентрикулярного и супраоптического ядер) с интенсивно окрашенными ядрами (+, ++ и даже +++). Меньше серебра обнаружено в латеральных отделах гипоталамуса. В среднем мозге интенсивно (++, изредка +++) окрашивались нейроны некоторых ядер глазодвигательного и блоковидного нервов. Нервные клетки центрального серого вещества вокруг сильвиева водопровода дают реакцию (+) и (++).

В варолиевом мосту много серебра содержится в нейронах ядер VIII нерва (особенно в ядрах Дейтерса и Швальбе — ++, +++), двигательном ядре V нерва. Сенсорные ядра беднее металлом (\pm , +). Нервные клетки верхних олив дают реакцию (\pm), а собственные понтинные ядра богаче серебром (+). В покрышке моста хорошая интенсивность окраски (++) в нейронах ретикулярной формации и центрального серого вещества.

В продолговатом мозге много серебра (++, +++) в нервных клетках двигательных ядер черепно-мозговых нервов, ретикулярной формации. Сенсорные ядра, клетки нижних олив содержат металла значительно меньше (+, \pm).

В мозжечке наиболее богат серебром зернистый слой (+++). Клетки Пуркинье и зубчатого ядра, в большинстве своем, дают умеренную реакцию (++, +). Однако нейроны палеocerebellлярной части зубчатого ядра содержат серебра больше, чем неocerebellлярной.

Статистической обработке подвергнуты данные, полученные в двигательной коре. У 5 крыс было подсчитано по 100 нейронов III—V слоев коры в каждом полушарии (всего 100 клеток) — рис. 1.

Судорожный припадок приводит к повышению интенсивности окраски в нейронах всех отделов головного мозга. Наиболее резко это было выражено в клетках двигательной коры, аммонова рога, ретикулярной формации ствола и зернистом слое мозжечка. Ядра становились темно-фиолетовыми (++) , а во многих нейронах в розовый цвет окрашивалась перинуклеарная цитоплазма (+++). Появлялась

Кол-во
нейронов
на 100

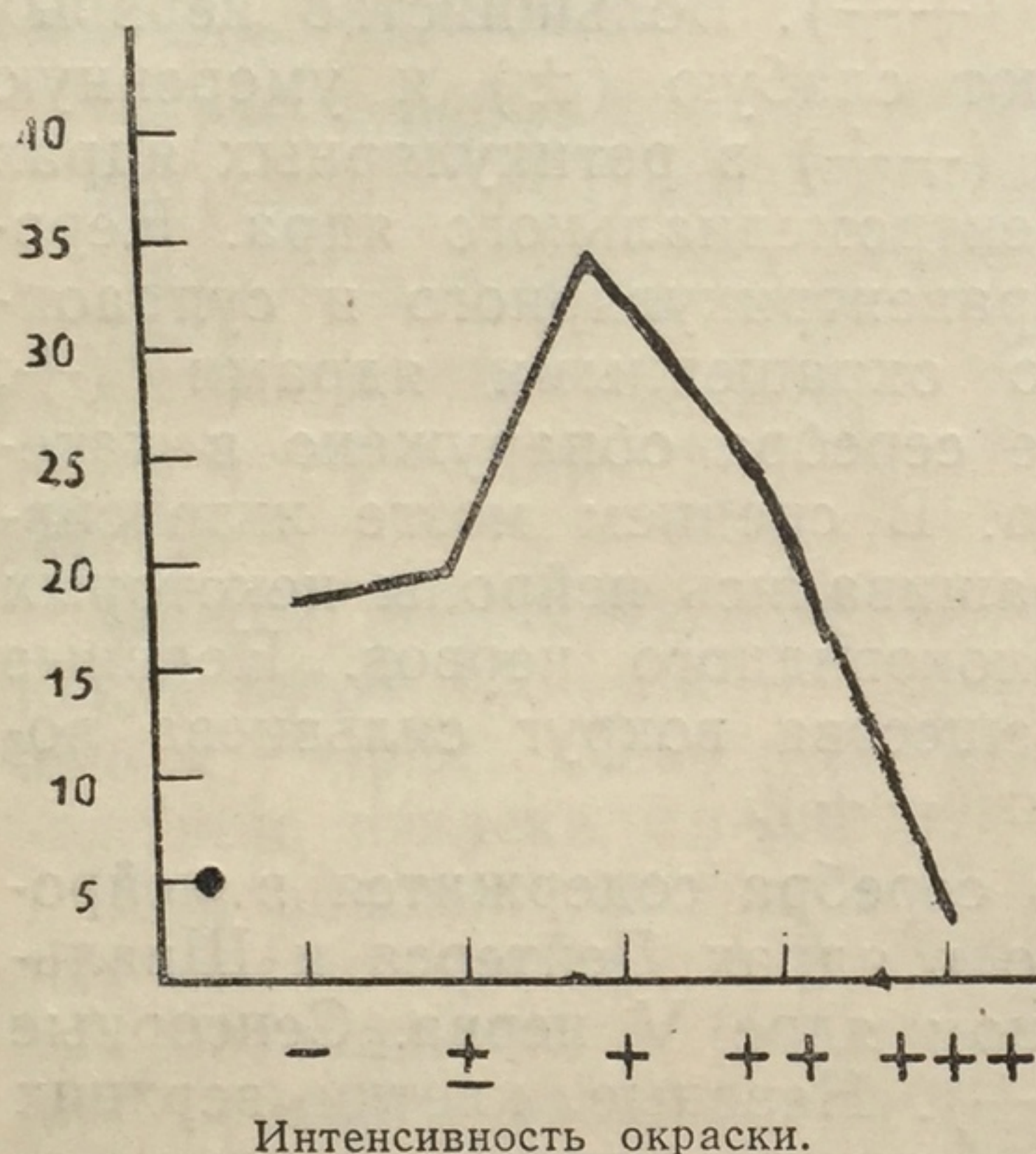


Рис. 1. Распределение интенсивности реакции на серебро в ядрах нейронов двигательной области коры мозга крысы (условные обозначения смотри в тексте).

бледно-фиолетовая окраска ядер в мелких нейронах различных областей коры (+), что особенно было заметно при судорогах, вызванных сочетанием коразола с болевым раздражителем (слабый электрический ток на лапы). В клетках ретикулярной формации, нейронах двигательных ядер черепно-мозговых нервов и клетках Пуркинье розовая окраска отмечалась и в начальных отделах дендритов.

На интенсивность окраски фаза, в которой было забито животное, существенного влияния не оказывала. Исключением были крысы с каталепсией. У них содержание серебра в нервных клетках увеличивалось не столь резко, хотя и отличалось от нормы.

Полученные данные (тоже для двигательной области коры) были подвергнуты статистической обработке по Стьюденту. Вычисления подтвердили существенное различие ($P \leq 0,01$) в выявлении серебра между судорогами и нормой и отсутствие разницы между отдельными фазами припадка. Промежуточное положение занимает каталепсия. В этом случае статистически достоверно повышалось количество клеток с интенсивностью реакции (++ , +++). Однако количество нейронов со степенью окраски (+), (-), (+) такое же, как и у нормальных животных (рис. 2).

Интенсивность реакции на серебро в ткани мозга иссле-

дована в головном мозге 30 белых крыс через 1, 3, 6, 24, 48 и 72 часа после окончания судорожного приступа.

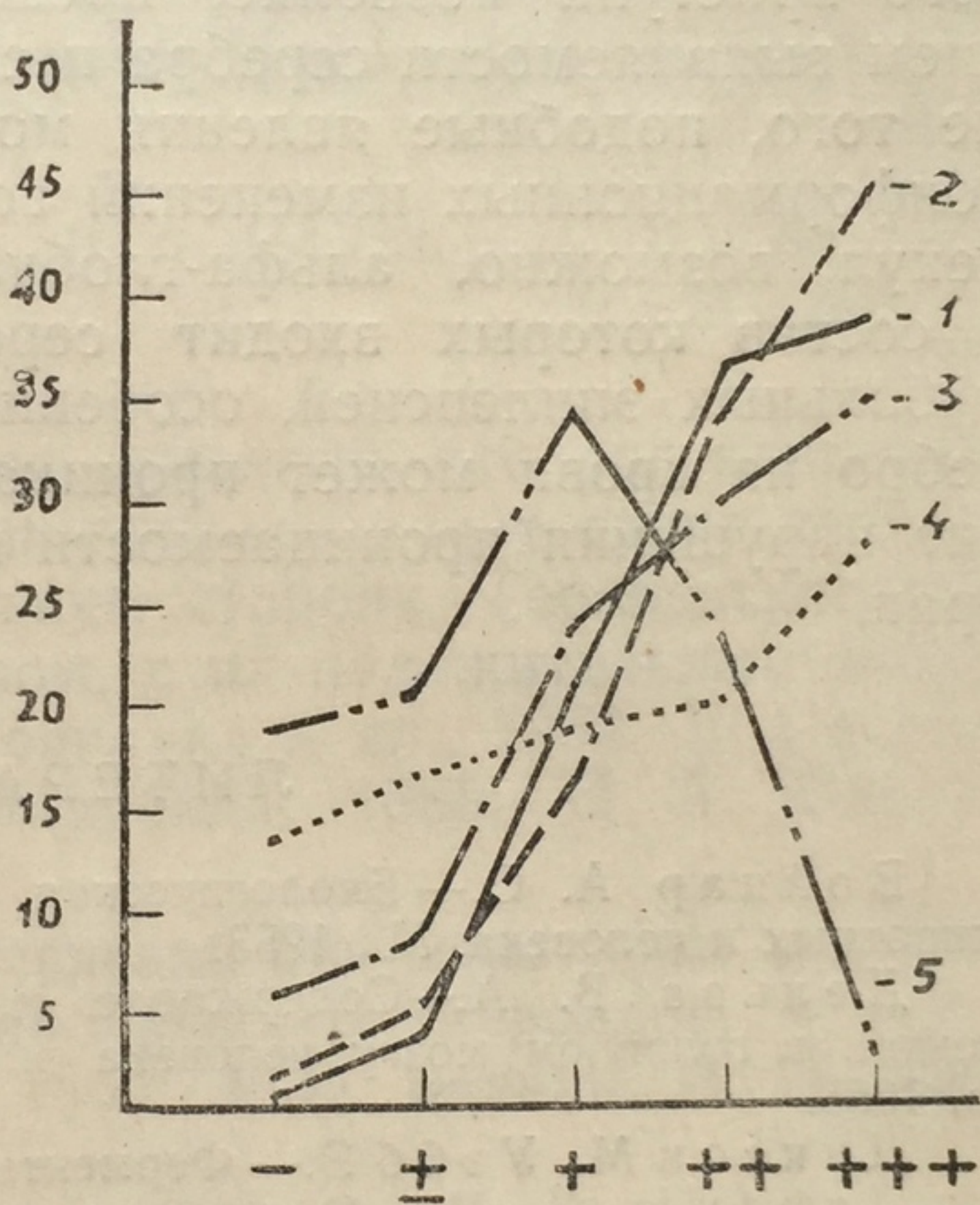
Спустя 1 час после судорог в различных отделах мозга имеется та же интенсивность окраски, что и на высоте припадка. Через 3 часа в нейронах всех исследованных областей мозга серебро выявлялось так же, как и у контрольных животных, т. е. наиболее ярко (в темно-фиолетовый цвет) окрашены ядра нервных клеток ретикулярной формации ствола мозга и зернистого слоя мозжечка. Ядра нервных клеток коры мозга бледно-фиолетовые. Нейроны аммонова рога окрашены несколько ярче.

Внутрибрюшинное введение 1 мл 0,1% раствора колларгола крысам вызывало через 4 часа после судорожного припадка значительное увеличение интенсивности окраски (+++) в ядрах нейронов двигательной коры и аммонова рога.

Трехкратный судорожный приступ (в течение 1 часа) после введения колларгола приводил к появлению темно-фиолетового окрашивания не только ядер, но и цитоплазмы нервных клеток ретикулярной формации продолговатого мозга и ядра вестибулярного нерва. Бледно-фиолетовое окрашивание обнаружено в ядрах глиальных клеток (астроцитов). Эндотелий сосудов красновато-фиолетовый, тогда как у интактных животных серебра в этих клетках не удается обнаружить.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительных изменениях в выявляемости серебра ткани

Кол-во
нейронов
на 100



Интенсивность окраски.

Рис. 2. Интенсивность реакции на серебро в ядрах нейронов двигательной области коры мозга крысы в различные фазы судорожного припадка.

Обозначения: 1 — клоническая фаза, 2 — клинико-тоническая фаза, 3 — тоническая фаза, 4 — каталепсия, 5 — норма.

мозга во время судорожного припадка. Поскольку биологическая роль этого элемента в организме мало изучена, о происхождении и значении этих сдвигов в генезе судорожного приступа можно судить весьма предположительно. Вполне вероятно, что истинного увеличения содержания серебра при однократном судорожном припадке и не происходит, а изменяется реакционная способность его ионов, улучшая сродство серебра к роданину и усиливая степень окрашивания тканевых элементов. Быстрота возврата интенсивности реакции к первоначальному уровню после окончания судорожного приступа позволяет предположить связь между усилением выявляемости серебра и сдвигами рН ткани мозга. Кроме того, подобные явления могут возникать и вследствие конформационных изменений во время судорог тех макромолекул, возможно, альфа-глобулинов (А. О. Войнар, 1953), в состав которых входит серебро. По всей вероятности, у больных эпилепсией, особенно с частыми припадками, серебро из крови может проникать в ядра нейронов вследствие нарушения проницаемости клеточных и сосудистых мембран.

ЛИТЕРАТУРА

Войнар А. О.— Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1953.

Дельва В. А.— Содержание и топография некоторых микроэлементов в головном мозгу человека в норме и патологии. Дисс. докт. Киев, 1965.

Диксон М., Уэбб Э.— Ферменты. М., 1966.

Дондыш Л. М.— О распределении серебра в веществе головного мозга при эпилепсии. Дисс. канд. М., 1965.

Глик Д.— Методика цито- и гистохимии. М., 1950.

Пирс Э.— Гистохимия. М., 1964.

Хесин Б. А.— Биохимия цитоплазмы. М., 1964.

Localization of endogenic silver in the tissue of the albino rat's brain in normal conditions and during experimental seizures

G. N. Mirotvorskaja

Silver was studied in several cerebral regions of 7 normal albino rats by means Okamoto's method. Silver was detected in neuronal nuclei of all cerebral regions. The most intensity of reaction was observed in big neurons of reticular system and in granular layer of cerebellum. At the different phases of the seizure rose the brightness of coloration very sharply in the neuronal nuclei in all cerebral compartments. The most significant these occurrences were in cortical motoneurons, cells of brain stem reticular system and granular layer of cerebellum.

ВЛИЯНИЕ НЕРАБОЛИЛА НА ПОРОГ РЕФЛЕКТОРНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ КРЫС, СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКОВ И СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП В ТКАНИ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. П. МАЛЕВА, Д. Г. УЗБЕКОВА
(Москва, Рязань)

В 1953 г. Кохакян и Мурлин доказали, что под влиянием анаболических веществ в организме возникает сдвиг азотистого равновесия в положительную сторону. Терапевтический эффект связан, главным образом, с их положительным влиянием на белковый обмен (Торицука и др., 1963; Л. Спорни и Ч. Месарош, 1966; Н. А. Зарубина, 1965; Н. А. Юдаев, Б. В. Покровский, 1966).

Имеются указания на применение при некоторых нервно-психических заболеваниях анаболических стероидов, в частности нераболила (Лэпинзон, 1962; А. И. Белкин, И. П. Малева, 1966).

Мы поставили перед собой задачу выяснить влияние разных доз нераболила на порог рефлекторной возбудимости крыс к раздражению электрическим током, а также на содержание у них белков и сульфгидрильных соединений в ткани полушарий головного мозга.

Методика работы. Опыты проводились на крысах самцах весом 170—200 г. Нераболил вводили под кожу ежедневно один раз в день в дозах 0,5; 1 и 5 мг/100 г веса в течение 10 дней.

Порог рефлекторной возбудимости крыс к раздражению электрическим током определялся следующим образом. Животное помещалось в стеклянную камеру, дно которой представляло собой сетку, через которую пропускали импульсы 1 в 1 секунду переменного тока от 5 до 65 вольт. Определя-

лось напряжение на сетке, при котором возникали ритмичные отдергивания лап у крыс. Исследования проводились в первой, пятый и десятый дни введения. В последний день опыта крысы забивались. Исследовалось количество белков (по методу Фолька) и содержание сульфгидрильных соединений (иодометрическим методом) в ткани полушарий головного мозга крыс.

Всего проведено четыре серии опытов, по 10 крыс в каждой. Результаты опытов обработаны статистически. Данные считались достоверными при коэффициенте достоверности (t) больше 3.

Было установлено, что через 3 часа после введения нераболила порог возбудимости крыс не изменялся по сравнению с контролем (таблица 1).

При введении нераболила в дозе 0,5 мг/100 г в течение 10 дней и в дозе 1 мг/100 г в течение первых 5 дней опыта порог возбудимости также не изменялся по сравнению с контролем. На 10 день введения нераболила в дозе 1 мг/100 г порог возбудимости повысился на 52%. На 5 и 10 дни введения нераболила в дозе 5 мг/100 г порог возбудимости увеличился соответственно на 87 и 212% (таблица 1).

При десятидневном введении нераболила в дозе 0,50 мг/100 г веса не обнаружено существенных изменений в содержании белка и белковых сульфгидрильных соединений в тканях полушарий головного мозга (таблица 2). Введение нераболила в дозе 1 мг/100 г веса способствовало некоторому (на 8%) увеличению низкомолекулярных сульфгидрильных соединений, при одновременном увеличении количества белковых сульфгидрильных групп и белка соответственно на 7 и 6%. Десятидневное введение нераболила в дозе 5 мг/100 г вызывало уменьшение количества белковых сульфгидрильных групп на 11% и незначительное уменьшение белка при одновременном увеличении содержания низкомолекулярных сульфгидрильных соединений на 14%.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что нераболил в дозе 0,5 мг/100 г веса не оказывает существенного влияния на рефлекторную возбудимость крыс и не изменяет содержания белка и сульфгидрильных соединений в тканях полушарий головного мозга.

Нераболил в дозе 1 мг/100 г веса повышает порог рефлекторной возбудимости крыс к раздражению электрическим током, а в тканях полушарий головного мозга соответст-

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЕ ПОРОГА ВОЗБУДИМОСТИ (В ВОЛЬТАХ) ПРИ КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ РАЗНЫХ ДОЗ
НЕРАБОЛИЛА

Вещество Доза	Пороги возбудимости в вольтах					
	первый день		пятый день		десятый день	
	до введения	через 3 часа после введения	до введения	через 3 часа после введения	до введения	через 3 часа после введения
Контрольные крысы	$21,4 \pm 0,4$	$21,2 \pm 0,5$	$20,6 \pm 0,6$	$20,6 \pm 0,6$	$21,9 \pm 0,8$	$21,7 \pm 0,7$
Нераболил 0,5 мг/100 г	$21,4 \pm 0,4$	$21,2 \pm 0,4$ $T < 3$	$22,7 \pm 0,7$ $T < 3$	$22,9 \pm 0,6$ $T < 3$	$20,9 \pm 0,9$ $T < 3$	$20,3 \pm 1,0$ $T < 3$
Нераболил 1 мг/100 г	$21,7 \pm 0,5$	$21,5 \pm 0,45$ $T < 3$	$25,3 \pm 1,0$ $T < 3$	$25,0 \pm 0,8$ $T < 3$	$33,0 \pm 1,5$ $T > 3$	$33,2 \pm 1,3$ $T < 3$
Нераболил 5 мг/100 г	$20,1 \pm 0,5$	$20,0 \pm 0,7$ $T < 3$	$37,7 \pm 2,1$ $T > 3$	$37,7 \pm 1,9$ $T < 3$	$62,8 \pm 2,2$ $T > 3$	$63,3 \pm 2,0$ $T < 3$

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП
И БЕЛКОВ В ПОЛУШАРИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ
ДЕСЯТИДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ НЕРАБОЛИЛА

Наименование препарата, дозы	Количество низкомолекуляр- ных Н-групп в мг %	Количество белковых Н-групп в мг %	Количество белка в г %
Норма	$75 \pm 3,2$	$65 \pm 3,5$	$8,9 \pm 0,06$
Нераболил 0,5 мг/100 г	$76 \pm 3,0$ $T < 3$	$65 \pm 3,2$ $T < 3$	$9,0 \pm 0,05$ $T < 3$
Нераболил 1 мг/100 г	$82 \pm 3,3$ $T > 3$ +8%	$70 \pm 4,2$ $T > 3$ +7%	$9,5 \pm 0,09$ $T > 3$ +6%
Нераболил 5 мг/100 г	$86 \pm 3,4$ $T > 3$ +14%	$58 \pm 3,4$ $T > 3$ -11%	$8,7 \pm 0,07$ $T < 3$

венно усиливаются ассимиляторные процессы. В пользу последнего свидетельствуют увеличение количества белка и белковых сульфгидрильных групп. Повышение сульфгидрильных групп низкомолекулярных соединений ведет к накоплению веществ, обладающих восстанавливающими свойствами, например глутитина, цистеина, гомоцистеина. Это может оказывать положительный эффект на биохимические процессы, происходящие в полушариях головного мозга.

С увеличением дозы нераболила до 5 мг/100 г наблюдается тенденция к понижению количества белка и белковых сульфгидрильных групп, что, по-видимому, может свидетельствовать о преобладании диссимиляторных процессов в тканях полушарий головного мозга. В результате последнего происходит накопление низкомолекулярных сульфгидрильных соединений. К десятому дню введения этой дозы препарата порог возбудимости значительно повышается. Крысы

к этому времени становятся вялыми, некоторые из них находятся в боковом положении. Создается впечатление, что эта доза нераболила оказывает токсическое влияние на организм крыс.

Таким образом, опыты показали, что доза нераболила 1 мг/100 г веса является оптимальной в отношении некоторых биохимических процессов, происходящих в полушариях головного мозга.

Выводы

1. Нераболил в дозе 0,5 мг/100 г не оказывает влияния на порог рефлекторной возбудимости, в дозе 1 мг/100 г — несколько повышает, а в дозе 5 мг/100 г — резко повышает порог рефлекторной возбудимости крыс.

2. Нераболил в дозе 0,5 мг/100 г веса не влияет на содержание белка и сульфгидрильных групп в тканях полушарий головного мозга. Нераболил в дозе 1 мг/100 г обеспечивает увеличение количества белка и белковых сульфгидрильных групп. Нераболил в дозе 5 мг/100 г приводит к повышению содержания низкомолекулярных сульфгидрильных соединений при одновременном снижении содержания белковых сульфгидрильных групп.

ЛИТЕРАТУРА

Зарубина Н. А.— Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1965, 11, 2, 106.

Юдаев Н. А., Покровский Б. В. Вопросы медицинской химии, 1966, XII, 5, 527.

Спорни Л., Месарош Ч.— В сб.: Симпозиум, посвященный пероральным диабетическим средствам и анаболическим стероидам. М., 1966.

Kochakian C. D., Murlin J. R.— J. Nutrition, 1935, 10, 437.

Lapinzon — J. Psychiat. and Neurol., 1962, 19, 571, v. Iwaik

Torizuka K., Hamamoto K., Koshiyama K., Miyake T., Takayama H.— Metabolic Clin. Exptl., 1963, 12, 11.

Anson M. L., Stanley W. H.— General Physiology, 1941, 24, 672.

The influence of nerabolil on the threshold of the reflectoric excitability, the content of proteins and sulphydrilic groups in the cerebral hemispheres.

I. P. Maleva, D. G. Usbekova

The changes of threshold of the reflectoric answer at the electrical irritation were investigated by rats under the influence subcutaneous injection

tions of nerabolil daily during 10 days. 0,5 mg/100 g of nerabolil didn't change the threshold and content of protein and sulfhydrylic groups in brain. 1 mg/100 g increased the threshold and amount of protein and albuminic sulfhydrylic groups rather. 5 mg/100 g rose the threshold significantly and led to decrease of albuminic sulfhydrylic groups with simultaneously decrease of low-molecular sylfhydrylic groups.

со
ме
пу
отд
бол
ляе
род
А.
нов
вып
ста
ных
гата
ана
пра
мы
вяти
ния
рон
И.С

ХРОНАКСИМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

Б. Г. ГАНИЕВ

(Андижан)

Одним из ценных методов исследования функционального состояния нервно-мышечного аппарата является хронаксиметрия.

Функциональное состояние мышц конечностей после ампутации последних, т. е. при повреждении периферического отдела системы двигательного анализатора, представляет большой интерес. Однако ознакомление с литературой позволяет убедиться в крайне немногочисленности подобного рода исследований (Р. А. Ахмеджанова, 1955, 1957; А. И. Гальперина, 1955; З. А. Ляндерес, 1955; К. А. Гасанова, 1956, и др.), причем, исследования указанных авторов выполнены часто без учета динамики процесса, а также без статистического анализа и оценки полученных результатов.

Мы провели хронаксиметрическое исследование при разных вариантах повреждения двигательного анализатора:

- а) ампутация правого бедра,
- б) одностороннее удаление левой корковой ядерной двигательной зоны мозга,
- в) комбинированное повреждение системы двигательного анализатора (левосторонняя декорткация и ампутация правого бедра).

Изучалось функциональное состояние антагонистических мышц как на передних, так и на задних конечностях на девяти экспериментальных животных (собаках). Для проведения указанных исследований нами был использован электронный хронаксиметр — импульсный стимулятор типа И.С.Э.— 0,1. В ходе исследования определялась реобаз

и двигательная хронаксия. Полученные до операции у каждого животного данные хронаксиметрии служили контрольными для сравнения их у того же животного в послеоперационном периоде. Полученные данные (около 800 вариационных рядов) обработаны статистически.

Как показывают наши исследования, наблюдаются сдвиги субординационной хронаксии мышц конечностей, имеющие свои характерные особенности при каждом варианте повреждения двигательного анализатора. Так, ампутация одной конечности вызывает однозначное изменение субординационной хронаксии не только мышц ампутированной конечности, но и в антагонистических мышцах остальных конечностей. Последнее обстоятельство объясняется явлением реперкуссии. При этом характерным является однозначный сдвиг показателей обоих параметров, т. е. как реобазы, так и хронаксии с более стойкой величиной сигмы на стороне ампутации. В симметричных конечностях при однозначном изменении реобазы и хронаксии отмечаются большие колебания, т. е. более выраженная неустойчивость величины сигмы. Указанные сдвиги хронаксиметрических показателей мышц конечностей после ампутации правого бедра можно объяснить наличием источников патологических импульсов в виде многочисленных невром. Как показывают наши данные (Б. Г. Ганиев, 1961), даже в отдаленные сроки после ампутации (через 1—2—3 года) в невромах седалищного нерва имеются признаки регенерации (спирали Лавдовского-Перрончито). Наряду с этим после ампутации бедра в системе двигательного анализатора отмечается тяжелая транзиторная дистрофия, которая распространяется по всему протяжению двигательного анализатора, включая его корковые отделы. Эти довольно грубые структурные изменения, по-видимому, и способствуют образованию патологического очага возбуждения в коре и, возможно, в подкорковых образованиях, благодаря чему возникает фазовый сдвиг субординационной хронаксии.

При односторонней экстирпации левой двигательной ядерной зоны мозга нарушается периферическая субординационная хронаксия мышц на всех конечностях экспериментальных животных. При этом характер сдвигов обоих параметров, т. е. как реобазы, так и хронаксии резко отличается от показателей субординационной хронаксии при ампутации бедра. Так, декорткация двигательной области мозга в ближайшие дни после операции вызывает понижение воз-

будимости и удлинение хронаксии мышц на всех конечностях. В дальнейшем это понижение постепенно сменяется повышением возбудимости в виду укорочения как реобазы, так и хронаксии. Причем имеется выраженная тенденция к выравниванию показателей обоих параметров сгибателей и разгибателей.

Спустя месяц и позже после декорткации происходит понижение показателей реобазы и хронаксии по сравнению с исходным уровнем. В дальнейшем наступает постепенное повышение возбудимости мышц конечностей с укорочением хронаксии, что объясняется все возрастающим влиянием субординационных корковых нейродинамических влияний. В отдаленные сроки после операции (через 3—6 месяцев) уровень показателей реобазы и хронаксии оказываются ниже исходного (дооперационного) уровня показателей этих параметров.

Результаты анализа изменений показателей субординационной хронаксии в 3 серии экспериментов свидетельствуют совершенно о другом характере сдвигов показателей обоих параметров, т. е. как реобазы, так и хронаксии, что является весьма интересным с точки зрения взаимоотношения центра и периферии.

Пороговая возбудимость, идя через ряд фаз повышения и понижения после комбинированного повреждения, как правило, спустя 6 месяцев остается высокой, в 1,5—2 раза превышая исходный уровень. Уровень хронаксии мышц в 3 серии экспериментов ни в одном сроке исследования не был ниже исходного. Это обстоятельство дает нам право предположить, что при комбинированном повреждении системы двигательного анализатора, очевидно, происходит «нейтрализация» импульсации, исходящей из очага повреждения. Не исключена возможность того, что в механизме такой сравнительно стабильной картины в показателях хронаксии определяющее значение имеют те патоморфологические картины, которые отмечены нами в разных звеньях двигательного анализатора в 3 серии экспериментов с комбинированным повреждением системы двигательного анализатора.

Возможно, в этих условиях на фоне значительно выраженных дистрофических и дегенеративных изменений на всем протяжении по ходу поврежденных путей системы двигательного анализатора имеет место «освобождение» нижележащих уровней центральной нервной системы от субординационных влияний коры головного мозга, что в свою очередь

выражается в увеличении конституциональной хронаксии. Указанные изменения субординации ведут к тому, что хронаксия всех антагонистических мышц конечностей обнаруживает однозначный уровень показателей, которые к тому же еще характеризуются устойчивостью величины сигмы.

Таким образом, результаты изучения хронаксиметрических показателей с их статистическим анализом показывает, что ампутация конечности, как и повреждение коркового ядра и комбинированные повреждения системы двигательного анализатора вызывает определенные динамические сдвиги реобазы и хронаксии во всех исследованных мышцах конечностей. При этом выявляются три варианта изменений показателей, характерные для каждого повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

Ахмеджанова Р. А.—В кн.: Материалы 4-й научной сессии центрального научно-исследовательского института протезирования и протезостроения. М., 1955, 104.

Ахмеджанова Р. А.—Труды Узбекского института травматологии и ортопедии. Ташкент, 1957, 7, 263.

Гальперина А. И.—В кн.: Материалы 4-й научной сессии центрального научно-исследовательского института протезирования и протезостроения. М., 1955, 95.

Гасанова К. А.—Автореферат кандидатской диссертации. М., 1956.

Ляндрес З. А.—В кн.: Материалы 4-й научной сессии центрального научно-исследовательского института протезирования и протезостроения. М., 1955, 107.

Ганиев Б. Г.—Медицинский журнал Узбекистана, 1961, № 6, 51.

Chronometrical researches in modelling of the traumatical damage of motor analyzer

B. G. Ganiev

The chronometrical researches of muscles was carried out by different lesions of motor analyzer at the 9 adult dogs. Amputation of one leg took the changes of reobase and chronaxy of muscles in all retaining extremities both, homo- and contralaterally. The decrease of threshold excitability (increase of reobase) and the increase of chronaxy were the most typical.

One-side injury of motor cortex took the decrease of muscle chronaxy in all extremities. But that was characterized with inconstancy and instability.

The threshold excitability was very high by the combined damage (decortication and amputation) after some phases of its increase and decrease still after 6 months, topped the initial level by two-three times.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИХ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ

Б. Г. ГАНИЕВ
(Андижан)

Ампутация конечности относится к древнейшим оперативным вмешательствам. Тем не менее в доступной литературе удалось найти мало работ по изучению морфологических изменений в центральной нервной системе после ампутации конечности (Маринеско, 1892; Л. О. Даркшевич, 1892; Н. Н. Бурденко, 1951; Лериш, 1932; Гаврилова, 1964, и др.). Это побудило нас провести экспериментально-морфологическое исследование при различных повреждениях двигательного анализатора:

- 1) ампутация правого бедра на уровне его средней трети;
- 2) односторонняя декорткация левой двигательной ядерной зоны мозга;
- 3) комбинированное повреждение системы двигательного анализатора.

Материалы первых двух серий экспериментов представлены в опубликованных ранее работах (Б. Г. Ганиев, 1958, 1967). В настоящем сообщении рассматриваются данные морфологического исследования в различных звеньях двигательного анализатора при его комбинированном повреждении.

В данном варианте (серии) экспериментов использовано 14 животных. Повреждение двигательного анализатора проводили последовательно, т. е. сперва осуществляли левостороннее удаление ядерной двигательной зоны мозга и в течение недели наблюдали за состоянием этих животных.

В день же снятия швов с раны на черепе, мы производили им вторую операцию — ампутацию правого бедра на уровне средней трети по конусо-круговому способу Н. И. Пирогова. Морфологическое исследование проводилось в различные сроки после второй операции: 7 суток, 15 суток, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев.

Гистологическому исследованию подвергались межпозвоночные узлы (S_{1-3} и C_{6-8}), сегменты поясничного (L_1) и шейного (C_1) утолщений спинного мозга и разные уровни и области коры обоих полушарий головного мозга.

Оперативное вмешательство приводило к комбинированной транснейрональной дистрофии (нисходящей и восходящей) с одновременными значительными органическими изменениями различных структурных образований в системе двигательного анализатора. Транснейрональная дистрофия характеризовалась массовой гибелью нейронов и выпадением нервных клеток на всех симметричных уровнях различных звеньев двигательного анализатора с грубыми изменениями citoархитектоники в различных формациях центральной нервной системы.

Наиболее яркие изменения наблюдались в нервных клетках. Так, через 7 суток в правом крестцовом межпозвоночном угле (S_1) по ходу поврежденных путей обнаружен полиморфизм окраски, формы и величины нервных клеток. Основная масса нейронов с явлениями резко выраженного набухания, гиперхроматоза с гомогенизацией цитоплазмы. Часть клеток вследствие набухания резко увеличена в объеме, с наличием выбуханий в телах у некоторых нейронов. В отдельных клетках явления хроматолиза. Значительное число нейронов с выраженной липофусциновой перегрузкой.

В симметричном узле также имеется резкий полиморфизм состояния нейронов. Большинство из них с набухшими телами, ядрами и ядрышками. В части клеток тигроид неравномерно расположен, глыбки его гомогенизированы в виде крупных конгломератов. Некоторые нейроны приобретают многоугольную форму. Липофусциновая перегрузка имеется в значительном числе клеток.

В области поясничного утолщения спинного мозга (S_1) справа (по ходу поврежденных путей) выявлен резко выраженный дефицит нервных элементов с потерей обычного рисунка групповых скоплений мотонейронов. Сохранившиеся нейроны резко гиперхромны с набуханием клеточных тел и отростков.

В симметричной половине спинного мозга обнаружены те же изменения нервных клеток в левом переднем роге.

В шейном межпозвоночном узле (С₇) справа (по ходу поврежденных путей) наблюдается набухание ядер и ядрышек в некоторых клетках и наличие двуядрышковых нейронов. Тигроид во многих нейронах локализуется в перинуклеарных зонах. Отдельные клетки в состоянии кариоцитоллиза и цитоллиза. Нейронофагия.

В симметричном левом узле часть нейронов с резким набуханием тел ядер и, особенно, ядрышек. Встречаются клетки с признаками цитоллиза, выраженной картиной нейронофагии. Сателлитоз и липофусциновая перегрузка значительного числа нейронов.

В области шейного утолщения спинного мозга (С₇) справа (по ходу поврежденных путей) наряду с потерей обычного рисунка групповых скоплений нервных клеток обращает на себя внимание многообразие форм и размеров нейронов. Встречаются нейроны с изъеденными краями и плохо контурированными ядрами.

В симметричной половине спинного мозга нервные клетки передних рогов не разрежены.

В продолговатом мозге (область ядер Голля и Бурдаха), а также в вентро-латеральных ядрах зрительного бугра, главным образом как по ходу поврежденных путей, так и в симметричных зонах наиболее часто встречается набухание и полиморфизм окраски нейронов: от гипохромности до гиперхроматоза с наличием гидропических изменений, набухания ядер и ядрышек нейронов.

В двигательной области коры мозга слева, вблизи участка декорткации, а также и в симметричной области коры отмечено нарушение цитоархитектоники (выпадение нервных клеток). Основная масса нейронов с набуханием клеточных тел и отростков, гиперхроматозом и гидропическим типом изменений. Встречаются деформированные нейроны с нечеткими контурами. Часто встречаются клетки в состоянии литоллиза, нейронофагии. Между нейронами многочисленные скопления глиальных клеток. В V слое двигательной коры липофусциновая перегрузка части нейронов.

В дальнейшем, т. е. через 15 суток после комбинированного повреждения, характерным для состояния различных звеньев двигательного анализатора, кроме упомянутых изменений, было наличие нейронов с явлениями тяжелого заболевания (гиперхромность и деформация ядер, распад клеточ-

ных тел на отдельные части). Некоторые нейроны (главным образом, в межпозвоночных узлах) содержат по два и более ядрышек. Характерен полиморфизм формы и размеров нейронов.

Через месяц для всех исследованных отделов двигательного анализатора характерным является наличие множества нейронов в состоянии атрофии, с резким уменьшением их в объеме. В межпозвоночных узлах в этот срок обращает на себя внимание особое состояние ядрышек: гипертрофия и эктопия их, а также, иногда, выход ядрышка в цитоплазму. Кроме того, в отдельных нейронах симметричных межпозвоночных узлов чаще чем в предыдущие сроки удается наблюдать многоядрышкость (два, реже три ядрышка).

Через 3 месяца после операции выраженность и характер изменений в нейронах остаются точно такими же.

Через 6 месяцев происходило дальнейшее утяжеление дегенеративно-дистрофического процесса, вследствие чего увеличивается разреженность нейронов в межпозвоночных узлах, в поясничном (L_1) и шейном (C_7), утолщении спинного мозга, а также в области ядер Голля и Бурдаха продолговатого мозга, симметричных вентро-латеральных ядрах зрительного бугра и в двигательной области коры мозга. Наряду с этим некоторые нейроны симметричных межпозвоночных узлов обнаруживают признаки гипертрофии (увеличение размеров клеточных тел, ядер и ядрышек с достаточным содержанием крупных гранул тигроида).

Последнее явление иногда встречается в спинном мозге, мозговом стволе и в коре двигательной области. Некоторые клетки Беца имеют несколько большие размеры, гипертрофированные ядра и ядрышки с перинуклеарным скоплением значительного количества тигроида. Отдельные нейроны приобретают округлые очертания.

Изменения РНП в нейронах различных звеньев двигательного анализатора при комбинированном его повреждении, в отличие от предыдущих вариантов экспериментов, значительно более многообразны по степени интенсивности окраски, количественного содержания РНП, особенностей окраски тлыбок РНП. Последние нередко в виде крупных конгломератов или гомогенизированы. Все это, по-видимому, связано с глубиной травмы, темпами и степенью развертывания дистрофического процесса при данном варианте повреждения двигательного анализатора.

Таким образом, анализ морфологических изменений структурных образований в различных симметричных звеньях двигательного анализатора при комбинированном его повреждении на протяжении 6 месяцев после операции показал, что указанное повреждение двигательного анализатора, будучи весьма грубой травмой, одновременно в различных звеньях двигательного анализатора вызывает глубокие органические изменения. Наступающие при этом изменения не ограничиваются поврежденными путями, они распространяются в симметричные отделы звеньев на различных функциональных уровнях спинного и головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

Бурденко Н. Н.—Ампутация как нейрохирургическая операция. М., 1951.

Гаврилова К. К.—Сборник научных трудов Владивостокского медицинского института, 1964, 2, 1, 183.

Ганиев Б. Г.—Медицинский журнал Узбекистана, 1958, 10, 47.

Ганиев Б. Г.—Медицинский журнал Узбекистана, 1959, 3, 30.

Ганиев Б. Г.—Медицинский журнал Узбекистана, 1963, 9, 49.

Ганиев Б. Г.—Материалы 1 научной конференции Андижанского общества АГЭ, посвященные 10-летию Андижанского государственного медицинского института. Андижан, 1965, 94.

Ганиев Б. Г.—Медицинский журнал Узбекистана, 1967, 5, 55.

Ганиев Б. Г. Материалы научной конференции морфологов Казахстана, посвященные 50-летию Советской власти. Караганда, 1967, (6), 63.

Даркшевич Л. О.—Врач, 1892, № 16—17.

Modelling of the traumatic damages of the central nervous system and morphological changes in its different variants

B. G. Ganiev

In present report is listed the findings by investigations of changes in different regions of motor analyzer after its combined lesions (the ablation of the left motor cortex and amputation of the right leg) by 14 dogs.

This damage had took the more considerable changes in structural formations on the different sections of spinal cord and brain with the great degree of fatty dystrophy of neurons, than in other series of experiments (amputation of one leg, unilateral ablation of motor cortex) already in 7 days after the operation.

It was observed the coarse morphological changes, especially the secondary ones, retrograde and transneuronal dystrophies in the motor analyzer.

К ВОПРОСУ СОЗДАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АУТОНЕЙРОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

В. С. ЦИВИЛЬКО

(Москва)

Влияние, оказываемое на организм иммунологическими факторами, представляет как экспериментальный, так и клинический интерес, в частности при изучении этиологии и патогенеза эпилепсии и шизофрении.

В результате клинико-лабораторных исследований, в сыворотке крови больных эпилепсией были обнаружены как противомозговые антитела (Н. И. Кузнецова и С. Ф. Семенов, 1961; С. Ф. Семенов, Н. Н. Попова, 1969; В. А. Торба, 1967; А. П. Чуприков, В. А. Торба, Р. Д. Коган, И. В. Говалло, 1968), так и мозговой антиген (С. Ф. Семенов, В. С. Глебов, А. П. Чуприков, В. А. Торба, 1968).

То же самое можно сказать и о результатах клинико-лабораторных исследований при шизофрении (С. Ф. Семенов, Г. В. Морозов, К. А. Семенова, И. Н. Кузнецова, Н. Н. Попова, В. С. Глебов, 1962; С. Ф. Семенов, 1961—1969; А. П. Чуприков, 1966; В. С. Глебов, 1968).

Экспериментальное изучение характера воздействия на животный организм гомо- и тетероэмульсии мозга было начато еще в начале нашего столетия известным отечественным невропатологом В. К. Хорошко (1912).

В последние годы такого рода исследования были возобновлены С. Ф. Семеновым и его сотрудниками. При этом морфологическая часть исследования в свое время была выполнена В. Д. Усик (1962).

Продолжая эти поиски, мы поставили перед собой новую задачу — создание экспериментально-биологической модели такого состояния, которое приближалось бы к аутонейроаллергизации (В. С. Цавилько, В. Г. Гусаров, 1968) с возможным соблюдением условий поступления гомоэмульсии мозга

в организм животного, которые имеются при основных психических заболеваниях — шизофрении и эпилепсии.

В результате сказанного, представляло интерес как выяснение влияния мозгового антигена на судорожную готовность центральной нервной системы, так и выяснение влияния мозгового гомоантигена на организм животного без дополнительных раздражителей, используемых с целью выяснения той или иной степени судорожной готовности. Параллельно с патофизиологическими исследованиями (патофизиологическая часть исследования выполнялась В. Г. Гусаровым) проводились патоморфологические.

Первую группу составили 14 крыс, которым вводили внутривенно по 0,5 мл (0,166 мг белка) гомоэмульсии мозга через два дня на третий (всего 3,0 мг). Через 16—18 дней после окончания сенсibilизации животные забивались.

9 крыс второй группы до инъекции антигена подвергались воздействию звукового раздражителя такой интенсивности, которая вызывала у животных лишь двигательное возбуждение или вообще не вызывала изменений в поведении. Затем крысам вводилась гомоэмульсия ткани мозга по схеме, описанной для первой группы. Через 6—10 дней после окончания введения антигена крысы вновь подвергались воздействию звукового раздражителя первоначальной интенсивности. Ответная реакция значительно изменялась. Возникали судорожные припадки или двигательное возбуждение у крыс с индифферентной реакцией на звуковой раздражитель до сенсibilизации. У животных, дававших до сенсibilизации двигательное возбуждение, появились судорожные припадки. Через 12 дней крысам второй группы вновь вводился антиген, но уже в количестве 2,0 мг одномоментно. Спустя два часа животные подвергались воздействию звукового раздражителя первоначальной интенсивности. Десенсibilизация организма путем введения 2,0 мл антигена вела к значительному снижению судорожной готовности, что выражалось в возвращении к первоначальным реакциям на звуковой раздражитель. Крысы второй группы забивались после окончания опыта на 7—8 день.

Патоморфологические изменения

Патоморфологическому исследованию были подвергнуты первая и вторая группы, а также контрольная группа животных (4).

На вскрытии обращающих на себя внимания изменений со стороны внутренних органов и головного мозга не оказалось. Мазки из брюшной полости были стерильны.

При микроскопии со стороны внутренних органов у всех животных (исключая контроль), по предварительным дан-

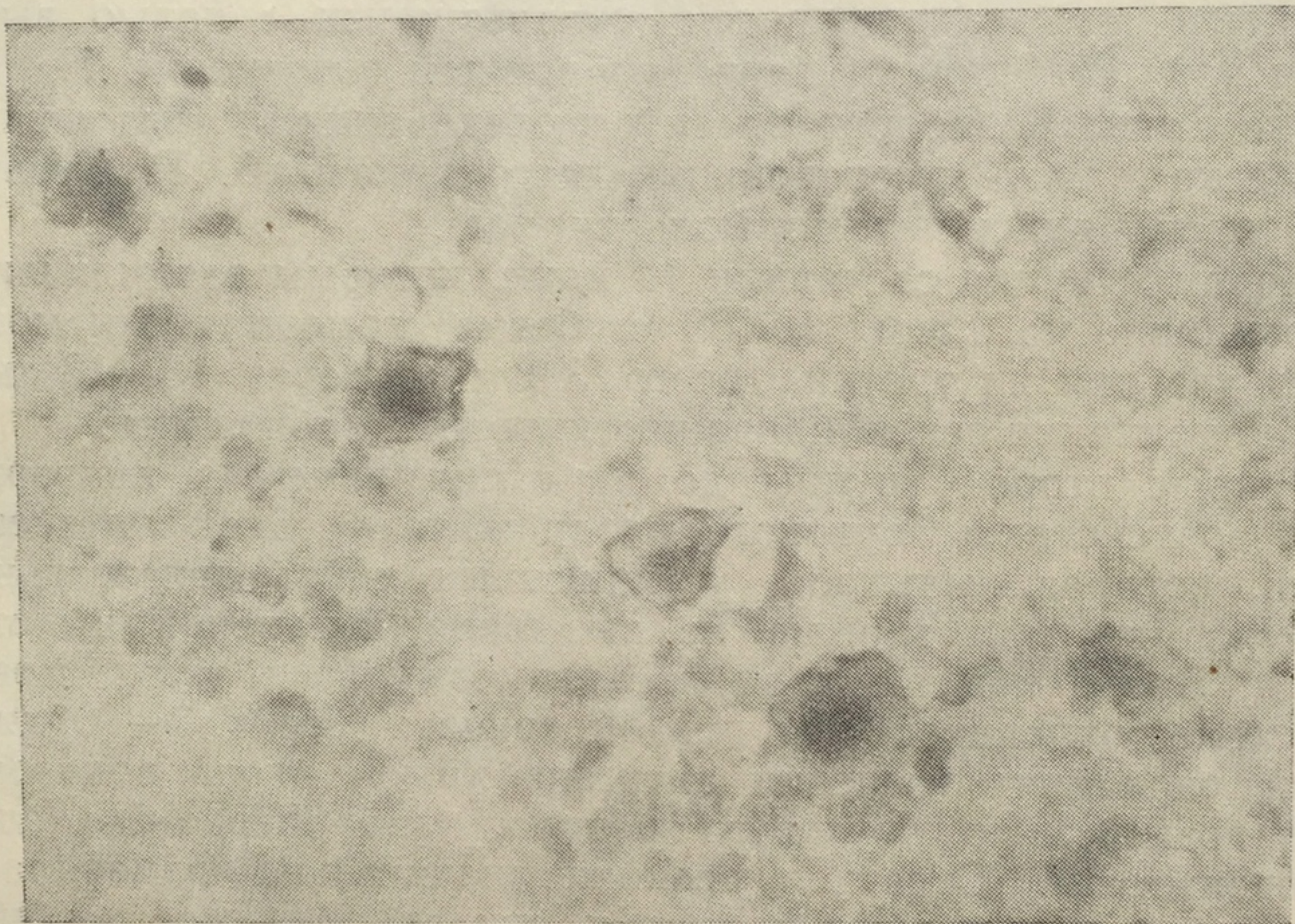


Рис. 1. Центральная тинкториальная ацидофилия клеток Пуркинье. Увеличение 40×20 .

ным, был обнаружен комплекс гистопатологических признаков дистрофического характера: признаки беспокойства сосудистой стенки, в виде набухания, слущивания и сморщивания эндотелия, выявление субэндотелиальных клеток Щелкунова, вакуализация мышечного слоя артериальных сосудов; появление в токе крови крупных лимфоцитарных тромбов и отдельных макрофагов; белковый выпот в капсулу Шумлянського, а также набухание Мальпигиевых клубочков почек и гипертрофия эндотелиальных клеток канальцевых капилляров; единичные мелкие диапедезные кровоизлияния в мышцу сердца. Весь этот комплекс, преимущественно функционально-структурных сдвигов, в основном является обратимой патологией.

В ткани головного мозга также, за исключением контрольной группы, были обнаружены следующие, тоже по сво-

ему характеру функционально-структурные частично обратимые сдвиги.

В обеих группах первой и второй возник Снесаревский комплекс гипоксии, при этом во второй группе более выраженный, видимо вследствие присоединяющихся судорожных припадков (рис. 1). Привлекало к себе внимание состояние периваскулярного, преимущественно перикапилляр-

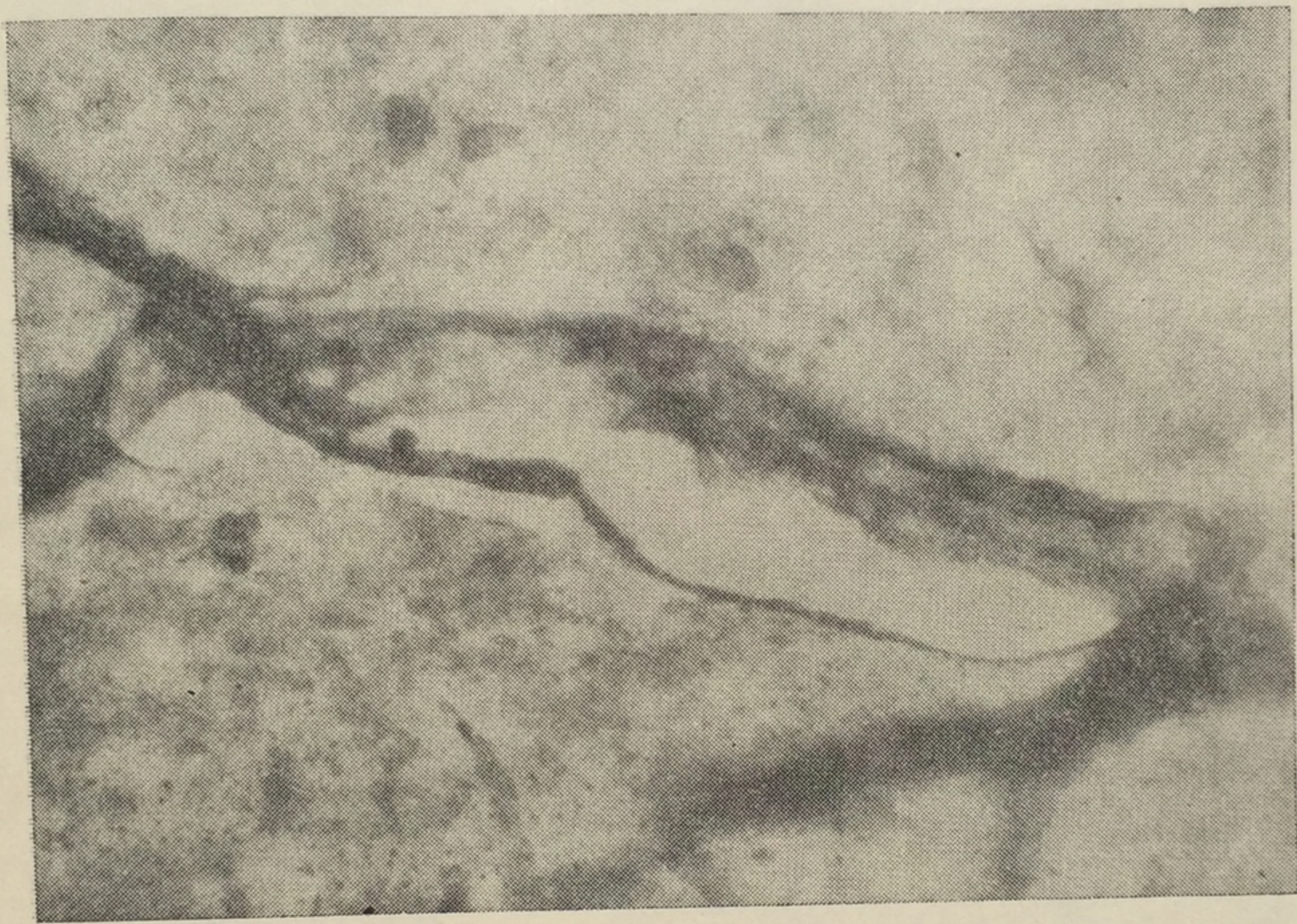


Рис. 2. Отслойка отеком базальной мембраны сосуда. Серое вещество коры. Увеличение Имм.

ного отека, возможно даже по типу расслойки, аргирофильной мембраны сосудистой стенки, отеком (рис. 2). У этих же животных отмечались реактивные сдвиги со стороны структур ретикуло-эндотелиальной системы в виде: периваскулярной группировки клеток микроглии, с образованием особых контактных присосков (рис. 3), а также, нередко, расположение клеток микроглии около мозговых желудочков; набухание клеток эндотелия капилляров и как бы отшнуровка фибробластов мелких сосудов по типу формирования фиброцитарных амебоцитов (рис. 5). Наконец, интересным было поведение плотной малоотросчатой формы олигодендроглии — эти клетки группировались около

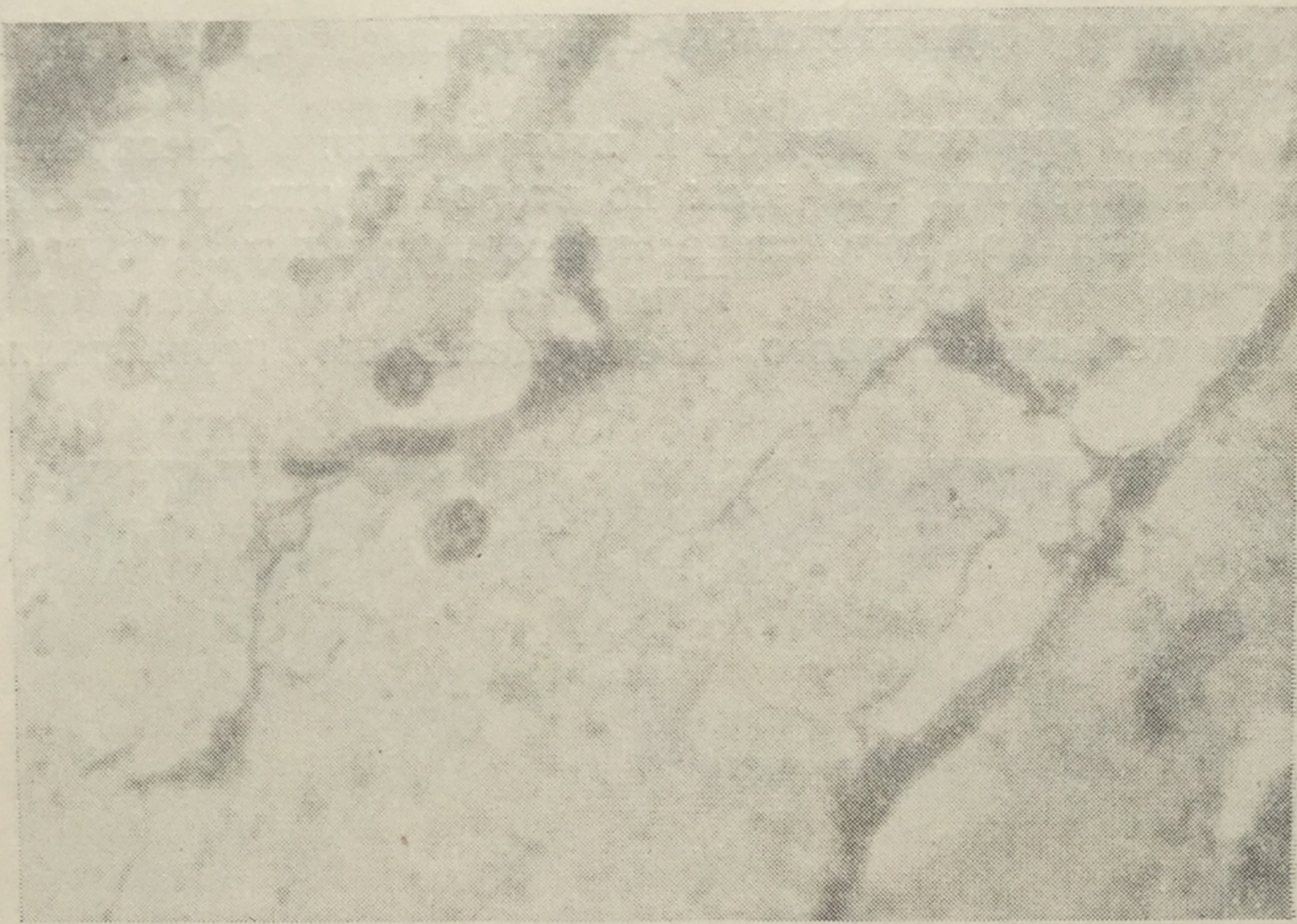


Рис. 3. Контакты клеток микроглии с капиллярами в белом веществе. Увеличение 40×20 .

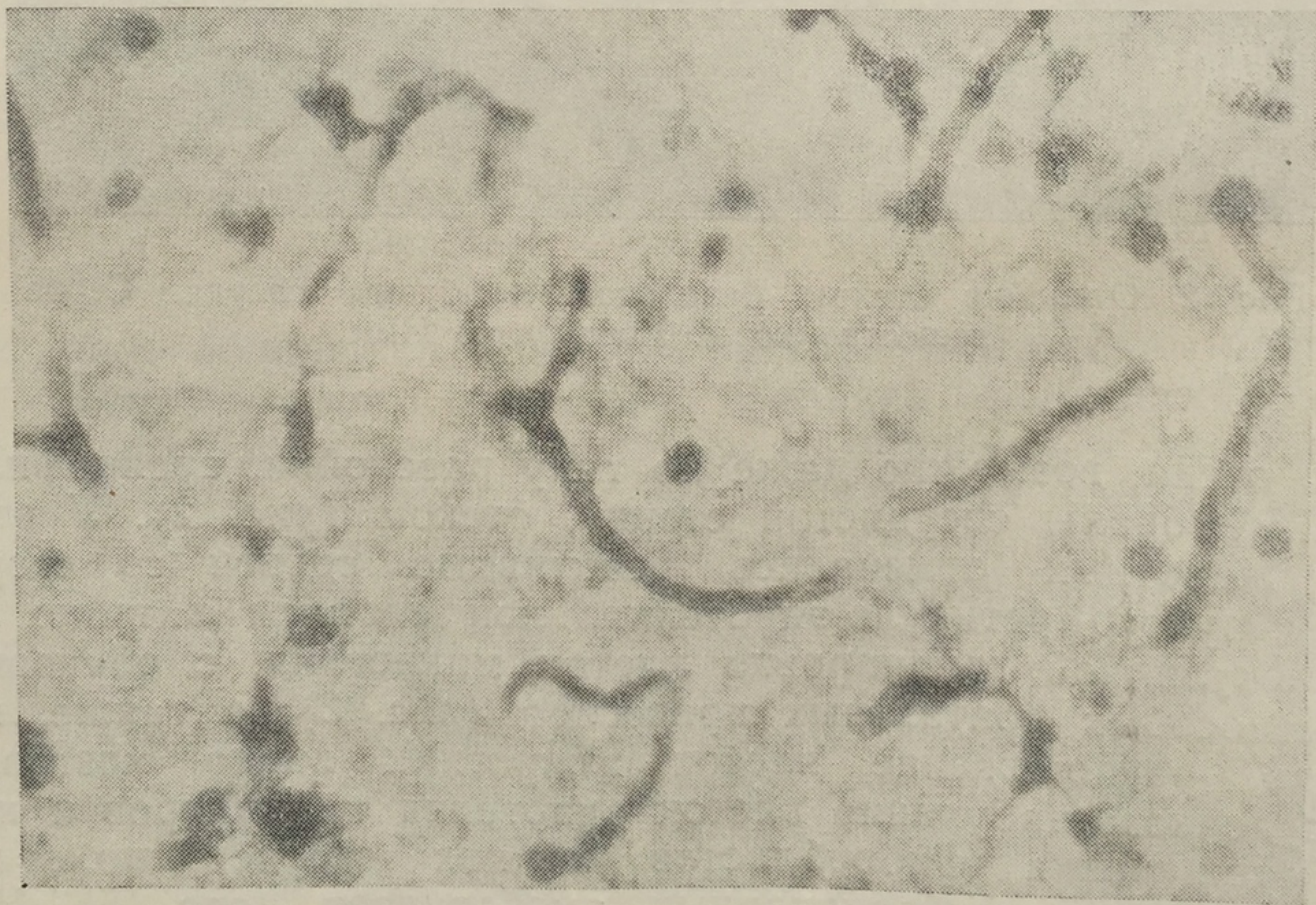


Рис. 4. Проплиферация клеток олигодендроглии и контактность их с капиллярами. Серое вещество. Увеличение 40×20 .

мелких сосудов и своими отростками контактовали с ними (рис. 4).

В итоге морфологических исследований введение мозговой томоэмульсии повлекло за собой комплекс гипоксии и признаки периваскулярного отека в центральной нервной

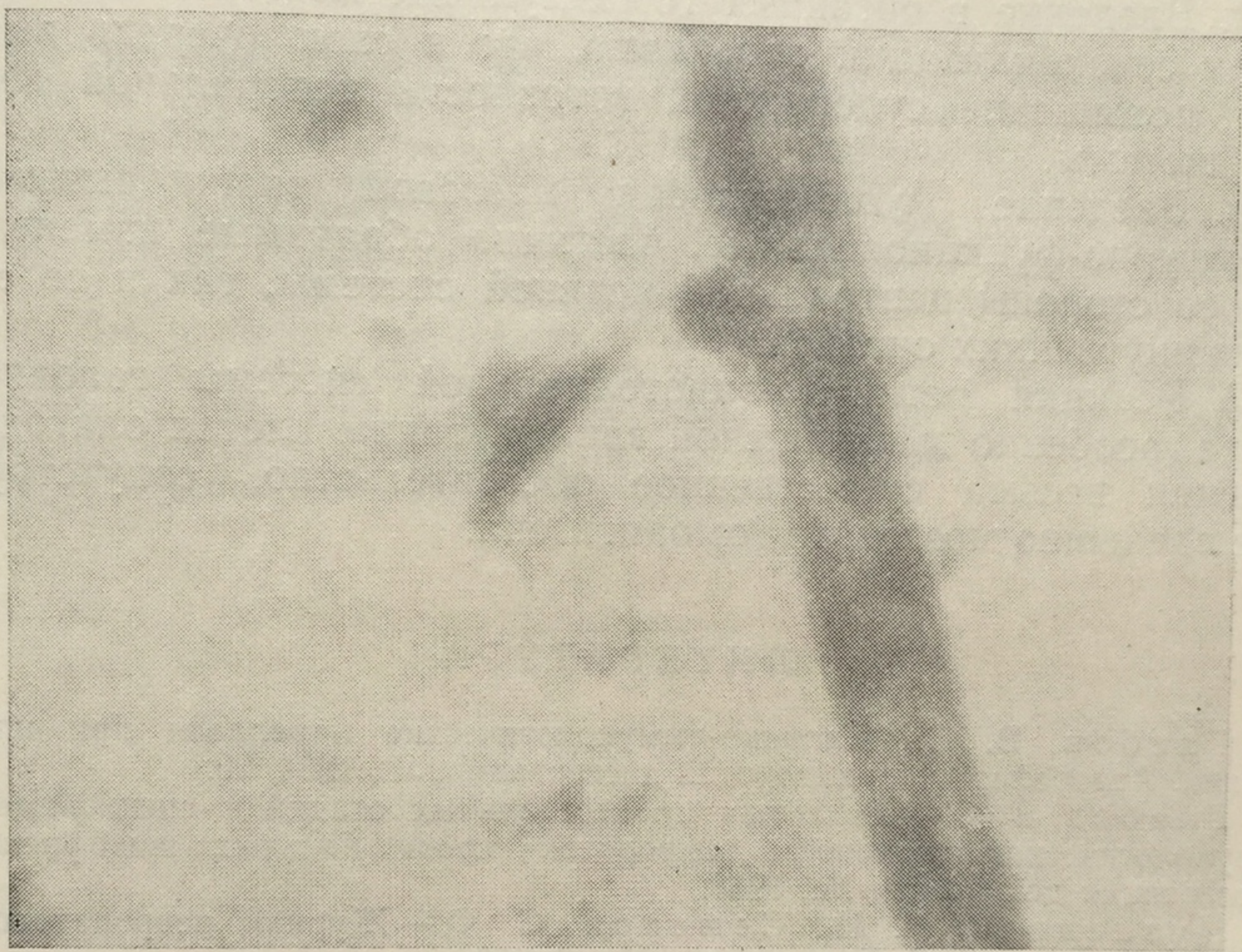


Рис. 5. Отшнуровка фибробласта сосуда среднего калибра по типу образования фиброцитарного амёбоцита. Серое вещество. Увеличение 40×20 .

системе. Эти изменения, естественно, являются выражением более интимной обменно-ферментативной перестройки организма, в результате проводимого эксперимента, но в единстве с ней играют несомненную роль в повышении судорожной готовности животных. Реакцию же элементов ретикуло-эндотелиальной системы, а также клеток олигодендрологии видимо следует рассматривать как защитную в ответ на проникновение мозговой томоэмульсии.

Таким образом, сенсibiliзирующее действие мозговой томоэмульсии получает свое выражение как в центральной нервной системе, так частично и во внутренних органах. Постепенно, единая цепь морфологических сдвигов складывается

ся в определенный патоморфологический комплекс изменений с нарушением проницаемости сосудистой стенки.

Выводы

1. Введение в организм гомоэмульсии мозговой ткани ведет к сенсibilизации организма, что в свою очередь вызывает повышение судорожной готовности центральной нервной системы.

2. Введение гомоэмульсии мозговой ткани вызывает структурно-функциональные, частично обратимые изменения как со стороны центральной нервной системы, так и со стороны внутренних органов.

3. Реакция ретикуло-эндотелиальной системы головного мозга, особенно мезенхимной глии, а также клеток олигодендроглии весьма существенное обстоятельство, сопутствующее введению мозгового гомоантигена.

ЛИТЕРАТУРА

Глебов В. С.— Клинико-иммунологические параллели при шизофрении. Автореферат кандидатской диссертации. Л., 1964, 20.

Глебов В. С.— Динамика процессуальных стадий и специфическая иммунологическая активность сывороток крови больных шизофренией. Диссертация докторская М., 1968.

Кузнецова Н. И., Семенов С. Ф.— Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1961, 6, 869.

Семенов С. Ф., Георгиевский, Назаров К. Н., Усик В. Д.— Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении. 1961, 166.

Семенов С. Ф.— Шизофрения (проблемы клиники и патофизиологии). Киев, 1961, 229.

Семенов С. Ф., Морозов Т. В., Семенова К. А. Кузнецова Н. И., Попова Н. Н., Глебов В. С.— В книге: «Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении», т. 2, М., 1962.

Семенов С. Ф., Попова Н. Н.— Нервно-психические заболевания в свете иммунопатологии мозга. М., 1969, 204.

Семенов С. Ф., Глебов В. С., Чуприков А. П., Торба В. А.— Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 53.

Торба В. А.— Актуальные проблемы эпилепсии. М., 1967, 199.

Хорошко В. К.— Реакции животного организма на введение нервной ткани (невротоксины, анафилаксия, эндотоксины). М., 1912.

Цивилько В. С., Гусаров В. Г.— Вопросы иммунологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 54.

Чуприков А. П.— Сравнительное изучение клинических и нейроаллергических проявлений при шизофрении. Автореферат кандидатской диссертации. М., 1966.

Чуприков А. П., Торба В. А., Коган Р. Д., Говал-
ло И. В.—Вопросы иммунологии нервно-психических заболеваний. М.,
1968, 54.

The experimentally-biological model of authoneurosensibility

V. S. Tsivilko

The fractional injection of cerebral homoemulsion was provided by the rats in traperitoneally. 113 animals were subjected to patophysiological investigation. The injection of cerebral homoemulsion provoked the sensibilization of organisme increased the convulsive readiness of CNS. By the patomorphological study of 30 rats were found out the immunopatomorphological changes of functional—structuralic character both in CNS and in visceral organs. The injection of cerebral homoemulsion increased the protective reactiveness in reticulo-endothelial system of CNS (microglia, vascular system) as well as in cells of oligodendroglia. In that way, the full value of connective tissue, especially its mobile elements, is a very important circumstance for the elemination of consequences inducing by injection the cerebral homoemulsion.

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОНАЛА НА ЭНДОГЕННОЕ СЕРЕБРО В НЕЙРОНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС

Н. Т. ХОХРИНА
(Москва)

Серебро — микроэлемент, постоянно присутствующий в нормальной жизнедеятельной нервной клетке. В среднем (по данным А. О. Войнара и А. К. Русанова) в золе головного мозга человека содержится 0,002% серебра, которое равномерно распределяется в лобной, слуховой, зрительной и обонятельной коре, в хвостатом ядре, продолговатом мозге и мозжечке (А. О. Войнар, А. К. Русанов, 1949).

В 1939 г. для пистохимического выявления серебра была предложена реакция с пара-диметиламинобензилденроданином (Окамото, Утамура и Акаги). Этот метод наряду с другими (спектральным, фотоколориметрическим и др.) позволил более детально судить о распределении серебра в тканях. Подтверждены данные А. О. Войнара, что серебро в основном локализуется в ядрах нервных клеток и в очень незначительном количестве содержится в перинуклеарной цитоплазме (Г. Н. Миротворская, 1969, в печати).

Биологическая роль этого микроэлемента в организме еще не выяснена. Специальных работ, посвященных изучению влияния серебра на процессы жизнедеятельности, в литературе встречается крайне мало (В. Н. Русских, Г. Д. Наумова, Р. Н. Киселева, 1964; Л. М. Дондыш, 1965; Смиз, Паркер, 1958; Снодграс, Валли, Хок, 1960; Ленинджер, 1966).

С целью изучения влияния антиконвульсанта — бензонала на эндогенное серебро в нервных клетках головного мозга был поставлен эксперимент на 49 белых беспородных крысах-самцах, весом 130—145 г. Животным ежедневно вводили перорально бензонал в виде эмульсии на «Твин-80» в дозе 60 мг/кг. Первая группа крыс получала препарат в тече-

ние 1 недели, вторая группа — 2, третья — 4 недели, пятая — 8 недель, шестая — 12 недель. Для выяснения обратимости изменений в седьмой группе животные получали бензонал в течение 12 недель и забивались через 2 недели после прекращения дачи препарата, в восьмой группе крысы забивались через 4 недели после окончания приема бензонала, также получая препарат в течение 12 недель. Четырнадцать крыс были контрольными и вместо препарата им в соответствующей дозе вводили чистую эмульсию. Во всех группах крысы забивались декапитацией.

Интенсивность реакции на серебро оценивалась в условных единицах:

- (—) — обозначалось отсутствие реакции на серебро,
- (±) — бледно-фиолетовые ядра,
- (+) — красно-фиолетовые ядра,
- (++) — темно-фиолетовые ядра,
- (+++) — темно-фиолетовые ядра, цитоплазма окрашена в розовый цвет.

Серебро определялось в нейронах всех отделов головного мозга. Интенсивность реакции на серебро, т. е. косвенное свидетельство содержания микроэлемента в клетках, было различным и характерным для каждой области мозга.

Данные о характере распределения серебра и его содержании в нейронах головного мозга интактных крыс полностью совпадают с результатами ранее проведенных исследований (Г. Н. Миротворская, 1969, в печати).

Хроническое введение бензонала вызывает изменение интенсивности реакции на серебро в нейронах головного мозга белых крыс.

После недельного введения препарата интенсивность реакции во всех областях коры существенно не отличалась от контрольной. В нейронах двигательной, лимбической и теменной областях коры реакция (±, +) в верхнем этаже и (++, +++) в пирамидах V—VII слоев. В аммоновом роге интенсивность реакции была несколько выше, чем в контрольных срезах, (++, +++). В нервных клетках базальных ганглиев, в нейронах таламических и гипоталамических ядрах содержание серебра умеренное (±, +). Несколько повышена интенсивность реакции на серебро в клетках мозжечка — клетки Пуркинье преимущественно имеют темно-фиолетовые ядра (++).

После двухнедельного введения бензонала количественное содержание серебра в нейронах различных отделов го-

ловного мозга не изменено по сравнению с контрольными данными. Однако появляется лучшая выявляемость серебра в нейронах II—IV слоев всех областей коры.

После месячного введения препарата улучшается выявляемость серебра в нейронах всех отделов мозга и несколько усиливается интенсивность реакции на микроэлемент в нервных клетках различных отделов мозга. В двигательной, теменной, в островковой областях коры интенсивность реакции на серебро повышена: преобладающее количество нейронов II—IV слоев имеют темно-фиолетовые ядра (++) , встречаются нейроны с розовой окраской перинуклеарной цитоплазмы (+++). В крупных пирамидах V слоя этих областей реакция (+++). В передне-теменной области содержание серебра в нейронах несколько ниже, чем в других областях, но выше, чем в данной области у контрольных животных. Повышена интенсивность реакции в клетках эпандимы. Увеличена интенсивность реакции в клетках ретикулярной формации и в ядрах черепно-мозговых нервов (++, +++), в клетках Пуркинье и зернистого слоя мозжечка.

После двухмесячного введения бензонала по сравнению с предыдущим сроком выявляемость серебра в нейронах снижается, но все же остается выше в верхнем этаже коры, чем в контрольных срезах. Несколько повышена реакция на серебро в нейронах V слоя двигательной коры (++, +++), в клетках Пуркинье и зернистого слоя мозжечка (++, +++). В других областях коры и отделах головного мозга интенсивность реакции практически не отличается от контрольной.

После трехмесячного введения препарата интенсивность реакции на серебро совпадает с контрольными данными.

При исследовании реакции на серебро в нейронах головного мозга крыс, забитых после прекращения введения бензонала через 2 и 4 недели, не выявлено существенных отличий в интенсивности реакции по сравнению с контрольными срезами; выявляемость серебра в нейронах также не отличается от нормы. Таким образом, в нейронах различных областей головного мозга белых крыс после введения антиконвульсанта-бензонала интенсивность реакции на серебро изменяется незначительно: некоторое повышение интенсивности реакции в нейронах верхних слоев коры и в клетках мозжечка к концу первой недели после ежедневного введения препарата, еще большее увеличение интенсивности реакции

и повышение выявляемости серебра в нейронах к месячному сроку, практическая нормализация интенсивности реакции и степени выявляемости серебра при двух- и трехмесячном продолжающемся введении бензонала.

Полученные данные позволяют предположить, что в тканях мозга серебро связано с субстратом, возможно, белком, который достаточно устойчив к воздействию противосудорожного, производного барбитуровой кислоты. Наблюдаемые небольшие изменения интенсивности реакции и степени выявляемости серебра, по-видимому, могут быть объяснены изменением РН ткани мозга при воздействии бензонала (смещение РН в кислую сторону и отсюда улучшение выкрашиваемости серебра).

ЛИТЕРАТУРА

Войнар А. О.—Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1953.

Войнар А. О., Русанов А. К.—Биохимия, 1949, 14, 2, 102—106.

Дондыш Л. М.—О распределении серебра в веществе головного мозга при эпилепсии. Диссертация кандидатская. М., 1965.

Ленинджер А.—Митохондрия. М., 1966.

Русских В. Н., Барков Г. Д., Наумова, О. А., Киселева Р. Н.—Материалы научной конференции по вопросам гигиены водного транспорта. М., 1964, 63—66.

Snodgrass P. J., Vallee B. L., Hock F. L.—J. Biol. Chem., 1960, 235, 504.

Smith E. L., Parker M. J.—J. Biol. Chem., 1958, 233, 1387.

Influence of benzonal on endogenic silver in albino rat's cerebral neurons

N. T. Khokhrina

Benzonal was injected per os the albino rats daily during 1, 2, 4, 8 and 12 weeks. All the cerebral areas were studied by method Okamoto et al. at the content of silver. The most expressive changes showed up through monthly introduction of benzonal: some increase of the intensity of reaction and increase of silver exposition on neurons. At the other periods we could not find out the sizable changes.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТОГЕННОГО ОЧАГА У КРОЛИКОВ И ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАЗВИТИЕ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

В. М. КОВАЛЕВА
(Москва)

Влияние беременности, родов и послеродового периода на течение эпилептического процесса интересует невропатологов, психиатров, акушеров-гинекологов и биологов.

Наличие эпилепсии среди беременных делает эту проблему актуальной и социально значимой.

Обобщая литературные данные, Эвальд считает, что примерно в 40% случаев беременность ухудшает течение эпилепсии, в 30% изменений не наблюдалось.

Е. С. Ремезова и Е. П. Юферева (1967) обращают внимание на ухудшение течения эпилепсии под влиянием беременности.

Различные очаговые процессы, возникшие во время беременности, могут вызвать эпилептические припадки.

В связи с этим нам представлялось интересным проследить влияние беременности различных ее периодов на развитие эпилептоидной активности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

Настоящая работа посвящена изучению влияния беременности на развитие эпилептоидной активности в ЭЭГ кроликов при создании хронического эпилептогенного очага в двигательной области коры.

В связи с поставленной задачей необходимо было рассмотреть следующие вопросы:

- 1) существуют ли закономерности в развитии эпилептоидной активности в различные периоды беременности;
- 2) провести сравнительное изучение эпилептоидной активности у беременных и небеременных кроликов.

В литературе есть данные, указывающие на то, что эпилепсия не оказывает влияния на течение беременности, а беременность неблагоприятно влияет на течение эпилептического процесса.

В работе Л. С. Златкис (1966) было показано, что беременность неблагоприятно влияет на течение эпилепсии, вызывая, как правило, обострение. Обострение в течение эпилептического процесса вызвано нейрогуморальными и нейродинамическими изменениями, происходящими в организме беременной женщины. Систематически применяя противосудорожное и дегидратационное лечение при постоянном активном наблюдении над беременной, можно добиться сохранения беременности и нормального ее завершения рождением здорового ребенка.

В работах И. Д. Польшковской (1966, 1967) неоднократно отмечалось усугубляющее влияние беременности на развитие эпилепсии, независимо от этиологии эпилепсии, беременность ведет к учащению эпилептических припадков, возможно и первое проявление эпилепсии в этот период. Во вторую половину беременности происходит заметное повышение ликворного давления, значительные гормональные изменения и аллергизация организма, что также способствует развитию эпилептических припадков.

Автор указывает на то, что беременность, как правило, учащает эпилептические припадки, а также выявляет эпилептогенный очаг до того компенсированный.

Экспериментальные работы в данной области весьма ограничены, в связи с этим нам представлялось интересным проследить развитие эпилептиформной активности в различные периоды беременности.

Для создания хронического эпилептогенного очага в какой-либо области мозга у экспериментальных животных многие исследователи использовали электролитическое повреждение коры, алюминиевую пасту, вольфрамовую кислоту, а также различные цветные металлы. Эпилептогенный эффект цветных металлов систематически изучает Копелоф с сотрудниками (1958, 1962). Многочисленные исследования проводились с применением металлического кобальта. Согласно данным многих авторов, проводивших исследования на различных экспериментальных животных: на мышах (Копелоф, 1960), крысах (Р. Дау и соавторы, 1962), (Мутани, 1967), кошках (Дж. Ингл, 1968).

Кобальт может рассматриваться как хороший агент для очень рано развивающегося хронического эпилептогенного состояния. По данным этих авторов эпилептоидная активность в ЭЭГ наблюдается уже в первые два дня и сохраняется на протяжении нескольких недель. В связи с этим в настоящее время кобальт широко применяется для создания очага эпилептиформной активности в хроническом опыте у неанестезированных, свободно передвигающихся животных.

В описанных опытах эпилептическая активность развивалась градуально. Сначала отмечались отдельные острые волны, затем в течение двух или трех дней следовали вспышки острых волн при прогрессивно нарастающей амплитуде спайков и, наконец, проявлялись вспышки полиспайков. Последние появлялись в то время, когда основная активность возвращалась к прежней частоте и амплитуде (как у нормальных кроликов).

В исследованиях Э. С. Толмасской и Л. Н. Неробковой (1968) было показано, в отличие от исследований других авторов, наличие двух периодов в развитии судорожной активности в ЭЭГ: первый период характеризуется наличием острых волн, пароксизмальных разрядов, генерализованных во всех отведениях, но доминирующих в коре. Второй период — ослаблением судорожной активности в коре и усилением их в подкорковых образованиях. При этом следует отметить, что из подкорковых структур были исследованы гиппокамп, вентромедиальное ядро гипоталамуса и амигдала.

Методика. Исследования были проведены на 12 половозрелых кроликах, которым в условиях хронического опыта вживлялись электроды в двигательную область коры, гиппокамп и ретикулярную формацию среднего мозга. Вживление электродов производилось при местной анестезии 0,5% раствором новокаина. Эпилептогенный очаг создавался в двигательной области коры аппликацией металлического кобальта на поверхность коры (твердая мозговая оболочка вскрывалась). Кобальт подавался через канюлю до 1,5 мм диаметром, которая вводилась через трепанационное отверстие в кости черепа и закреплялась цемент-фосфатом. Для проведения исследований использовались электроды, изготовленные из нихромовой проволоки в заводской лаковой изоляции диаметром 0,7 мм. В гиппокамп и ретикулярную формацию среднего мозга вживлялись остеклованные электроды диаметром 150 мк.

Запись ЭЭГ производилась в условиях фиксированного поведения на 13-канальном чернильно-пишущем электроэнцефалографе японской фирмы «Нихон Кохден». ЭЭГ регистрировалась ежедневно по 15—20 минут.

В первые 3—4 дня после операции у небеременных кроликов регистрировались дизритмичные волны, которые были более выражены в области истинного очага. Эпилептиформная активность у них развивалась к 7—8 дню после операции в виде генерализованных разрядов острых волн продолжительностью 60—200 мл/сек, амплитудой 50—140 мкв. Разряды острых волн сохранялись до 20—22 дней, в дальнейшем ЭЭГ возвращалась к норме (рис. 1). Наибольшая амплитуда и частота вспышек острых волн наблюдалась с 7 по 15 день, на 18—20 день после операции генерализованные разряды острых волн встречались реже. На 7—8 день разряды острых волн регистрировались в зеркальном очаге и подкорковых структурах; к 15—16 дню разряды в подкорковых структурах усиливались по амплитуде и становились больше, чем в корковом очаге.

При действии афферентных раздражителей (свет, звук) разряды усиливались.

У беременных самок эпилептиформная активность в первые 3 дня после операции значительно выше по амплитуде (130—150 мкв), чем у контрольных животных. Генерализованные разряды острых волн регистрируются на 3 день после операции и сохраняются до конца беременности (т. е. 25—28 день после операции) — рис. 2. Частота вспышек острых волн наблюдается на протяжении всей беременности. При действии эффективных раздражителей (свет, звук) разряды острых волн усиливаются. К 10—15 дню разряды острых волн по амплитуде становятся в подкорковых структурах более выраженными по сравнению с корковым очагом. После родов разряды острых волн сохраняются во всех отведениях в течение 3—4 дней, а затем в подкорковых структурах исчезают и остаются только в коре, к 7—10 дню после родов ЭЭГ возвращается к фоновой. Для исключения возможного предположения о том, что очаг эпилептиформной активности возникает не как следствие воздействия кобальта, а в результате механического раздражения ткани мозга вживленной канюлей, использовалась контрольная группа животных (беременные и небеременные кролики с вживленной в указанные выше области мозга канюлей, но без кобальта). В течение 3—4 дней после операции в ЭЭГ регист-

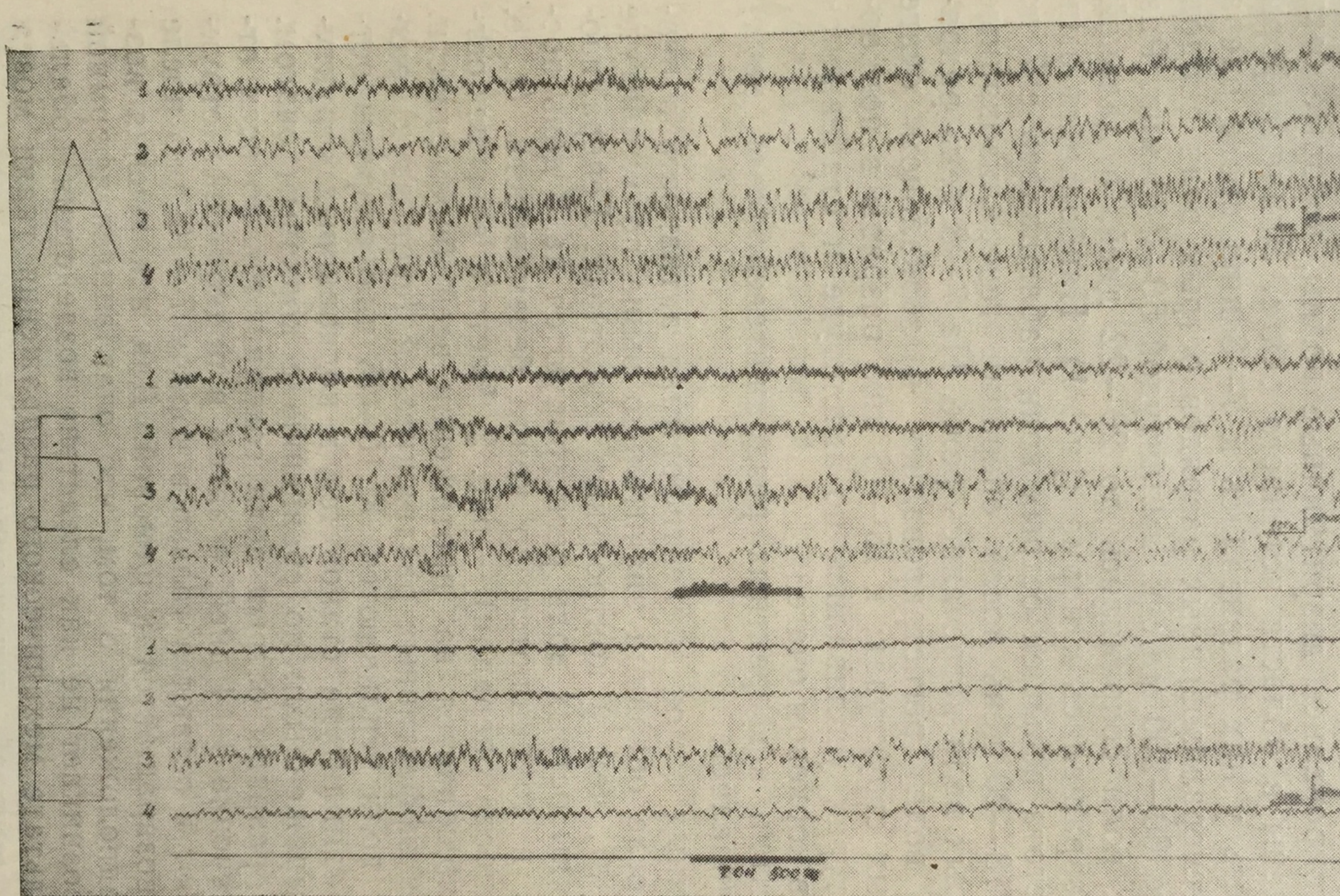


Рис. 1. Электрическая активность различных отделов головного мозга кролика (самка № 1 небеременная с кобальтом).

А — третий день после операции. Б — 15-й день после операции. В — 25-й день после операции.

Обозначения: 1 — кора (зеркальный очаг), 2 — кора (истинный очаг), 3 — дорзальный типпокамп, 4 — ретикулярная формация среднего мозга.

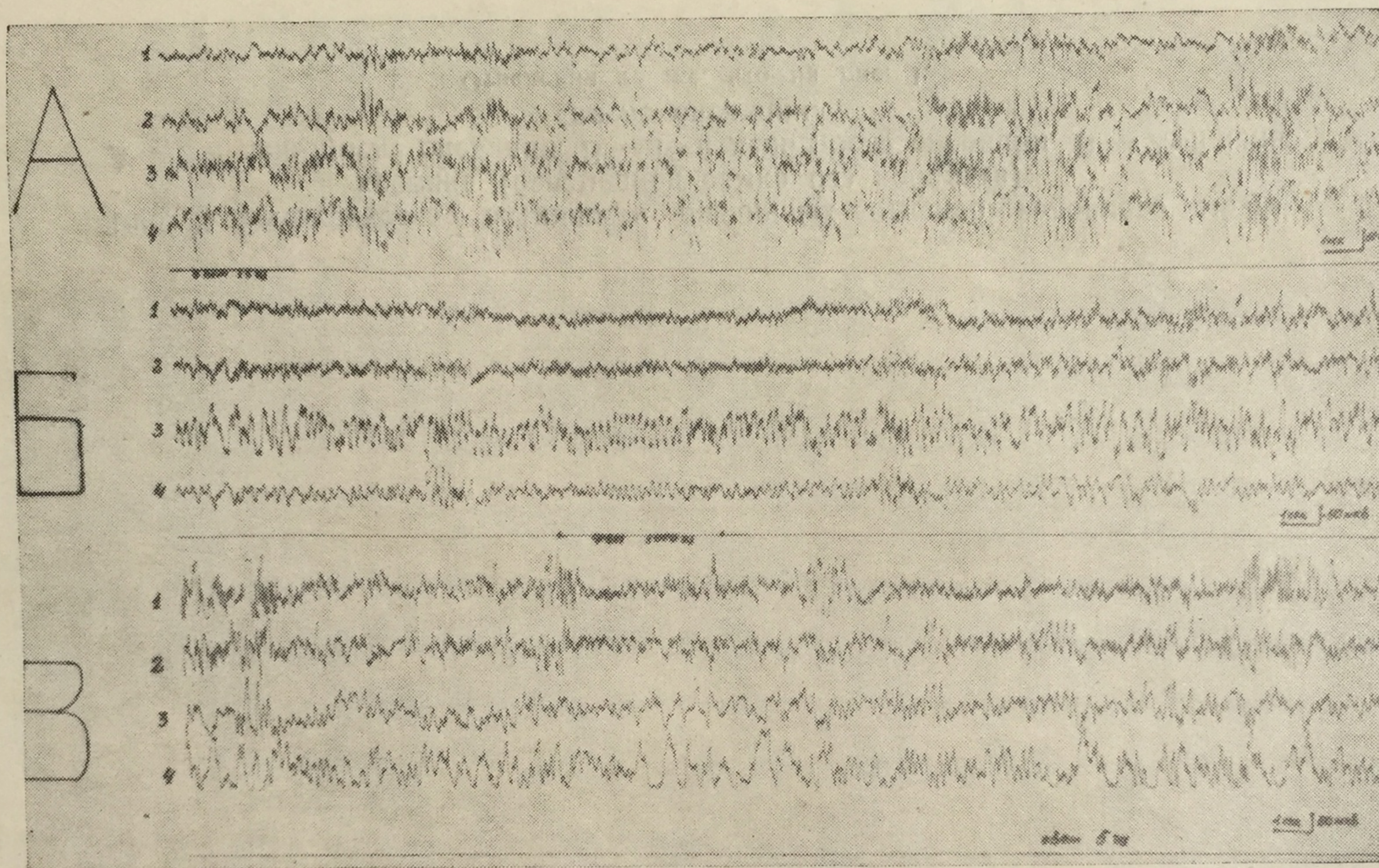


Рис. 2. Электрическая активность различных отделов головного мозга кролика (беременная самка с кобальтом).
А — 3-й день после операции. Б — 15-й день после операции, В — 25-й день после операции.

Отведения те же, что на рис. 1.

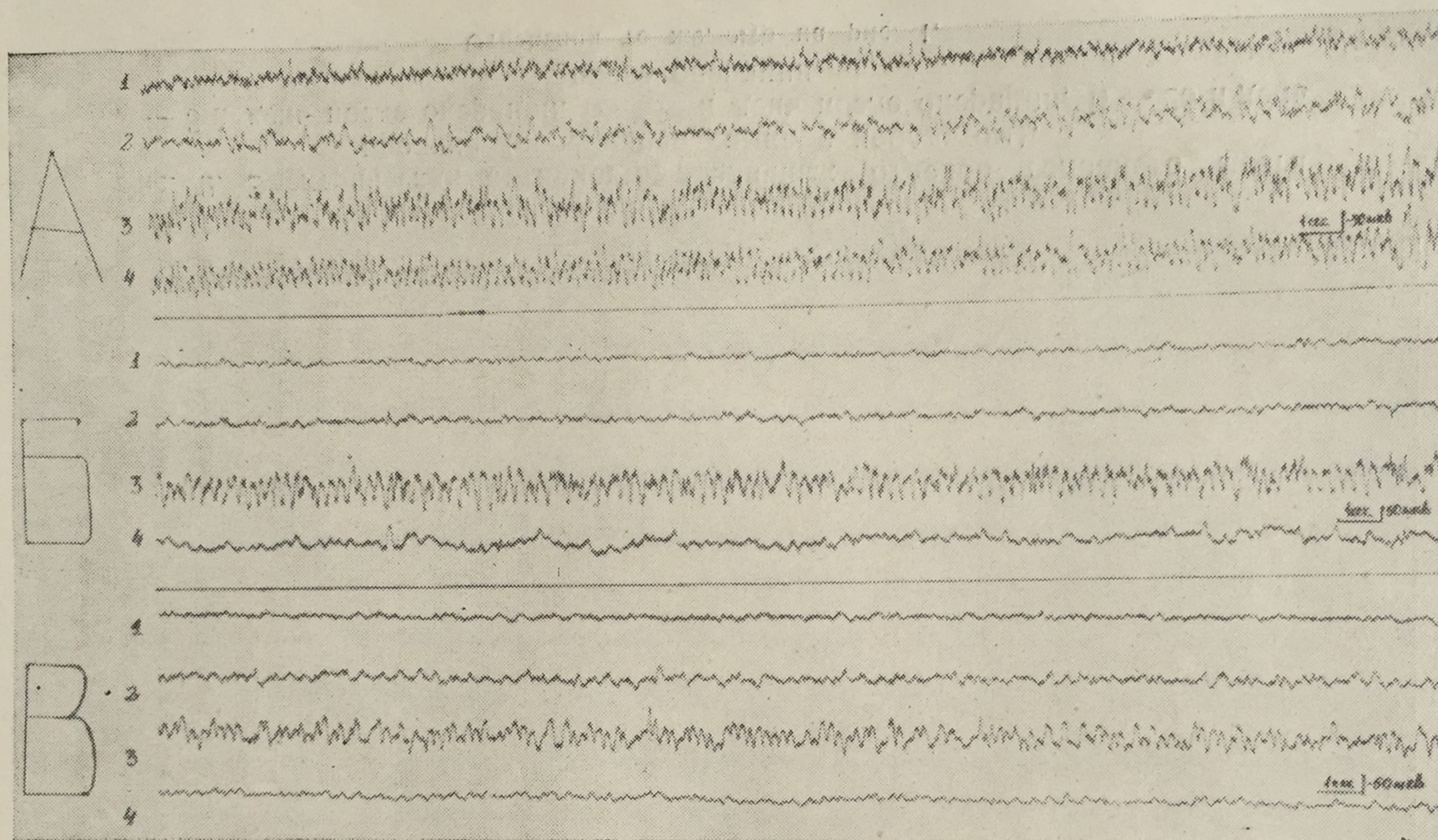


Рис. 3. Электрическая активность различных отделов головного мозга кролика (беременная самка без кобальта).

А — 3-й день после операции. Б — 15-й день после операции. В — 25-й день после операции.

Отведения те же, что на рис. 1.

рируются острые волны на фоне общей дизритмии, затем ЭЭГ возвращается к норме. У беременных животных нормализованная фоновая активность регистрируется с 4 дня до конца беременности, а у небеременных также, включая весь послеоперационный период наблюдения (рис. 3). Таким образом на контрольной группе было с совершенной очевидностью показано, что очаг является следствием воздействия металлического кобальта на структуры мозга.

По данным, полученным в настоящей работе, можно предположить, что беременность осложняет течение эпилепсии. Эти данные соответствуют литературным, они описаны в работах Л. С. Златкис (1956), И. Д. Польшковской (1956, 1967), Е. С. Ремезовой и Е. П. Юферевой (1967), которые наблюдали неблагоприятное влияние беременности на течение эпилепсии, учащение эпилептических припадков во время беременности.

С другой стороны, полученные данные представляют определенный интерес в плане изучения возможных механизмов развития эпилептиформной активности. В проведенных ранее исследованиях Э. С. Толмасской и Л. Н. Неробковой (1968), в которых была создана экспериментальная модель эпилепсии, указанные авторы наблюдали наличие двух периодов в развитии судорожной активности в ЭЭГ. Проведенная нами работа является с одной стороны подтверждением полученных ранее результатов о двух периодах в развитии судорожной активности в ЭЭГ, что говорит о заинтересованности глубоких структур головного мозга в развитии эпилепсии: в первую очередь гиппокампа, а затем и ретикулярной формации среднего мозга, в которой разряды выражены значительно слабее и возникают позже. В опытах, проведенных на беременных животных, нами показано, что второй период развития судорожной активности в ЭЭГ наступает значительно раньше и сохраняется более длительное время, что может говорить о повышенной возбудимости структур головного мозга в период беременности.

Выводы

1. В работе показано, что при хронической аппликации порошка металлического кобальта на двигательную область коры у кролика развивается хронический эпилептогенный очаг.

2. Эпилептиформная активность появляется в ЭЭГ у небеременных кроликов на 7—8 день после операции, а у беременных — на 3 день и сохраняется у небеременных до 20—22 дня после операции, а у беременных — до 30—32 дня.

3. При беременности у кроликов отмечается значительное усиление эпилептиформной активности.

ЛИТЕРАТУРА

Златкис Л. С.— Влияние беременности, родов и послеродового периода на течение эпилепсии. Журнал «Советская медицина», № 8, 1966.

Полыковская И. Д.— Эпилепсия и беременность. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, вып. 10, М, 1966. Медицина.

Полыковская И. Д.— Влияние беременности и родов на органические заболевания нервной системы. В кн.: Психопрофилактика в акушерстве и гинекологии. Киев, 1967.

Ремезова Е. С., Юферева Е. П.— Эпилепсия и беременность. В кн. Психопрофилактика в акушерстве и гинекологии. Киев, 1967.

Толмасская Э. С., Неробкова Л. Н.— Изучение развития судорожной активности в ЭЭГ на экспериментальной модели эпилепсии — доклад на симпозиуме «Моделирование психической деятельности». Новосибирск, 1968, в печати.

Chisid J. D. a, Kopeliff I. M.— Effects of pure metalles implanted in motor cortex of monlys. "J. Appl. Physiol. 17, 697—700, 1962.

Chisid J. D. a Kopeloff I. M.— Effects of metals implanted in cerebral cortex of moncly. Fed. Proc, 17, 26, 1958.

Dow R. S., Fernander-Guardiola, a Manni E.— The production of cobalt experimental epilepsy in the rat. EEJ and clin Neuropsychiol. 14, 339—407, 1962.

Jerome Engel Jr. M.— Secondary Epileptogenesis in Rats. EEJ a clin. Neurophysiol. 25, 494—498, 1968.

Kopeloff J. M.— Experimental epilepsy in the mouse. Proc. Sos. Exp. Biol., 4, 104, 500—504, 1960.

Mutani R.— Cobalt Experimental amygdalo in Epilepsy in the cat. Epilepsia, 8, 73—92, 1967.

The characteristics of epileptogenic chronic focus in rabbits and influence of pregnancy in the convulsive activity

V. M. Kovaleva

The investigations were provided on pregnant and non-pregnant female rabbits with epileptic cobalt focus in motor cortex with chronic implanted electrodes (into the true and mirror foci), reticular formation of middle brain and in dorsalic hippocampus.

The studies showed that at the second day after injection of cobalt convulsive activity has been already developed in all of the studied structures. It dissapeared out of the cortical leadings gradually and increased in subcortical ones. The convulsive activity developed by the pregnant rabbits earlier and was expressed more significant and preserved all the period of pregnancy.

Thus, it could be thought the process of pregnancy led to some decrease of epileptic threshold and to earlier and otronger manifestations of convulsive activity.

The first of these is the fact that the
the second is the fact that the
the third is the fact that the
the fourth is the fact that the
the fifth is the fact that the
the sixth is the fact that the
the seventh is the fact that the
the eighth is the fact that the
the ninth is the fact that the
the tenth is the fact that the

ВТОРОЙ РАЗДЕЛ

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

тел
в ф

ций
ций
жиз

ван
ва
стру
баз

акт
авто
Яко
и др
ных
сии

пере
логи
при
куп
возб

эпил
Очаг
част

РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПРОЯВЛЕНИИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

В. М. КАМЕНСКАЯ
(Москва)

В настоящее время накоплен большой материал, свидетельствующий о ведущей интегрирующей роли эмоций в формировании различных реакций организма.

Говоря о биологической сущности эмоциональных реакций, П. К. Анохин подчеркивает универсальное значение эмоций, как приспособительного механизма в регуляции всех жизненных потребностей и отправлений.

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что выраженные эмоциональные расстройства наблюдаются при поражении глубоких, подкорковых структур мозга (лимбическая система, гипоталамус, медиобазальные отделы лобных долей).

Исследования, проведенные с регистрацией электрической активности глубоких структур мозга (Н. П. Бехтерева и соавторы, 1965, 1967; В. М. Смирнов, 1965; Хисс, 1965; Сем-Якобсен с соавторами, 1955; Вильямс и Парсон-Смит, 1951; и др.) подтвердили большое участие эмоционально-вегетативных нарушений в патогенезе различных психозов и эпилепсии.

С давних времен известно, что сильные эмоциональные переживания как биологически отрицательные, так и биологически положительные могут вызывать эпилептические припадки. С другой стороны, в литературе описаны случаи купирования эпилептических припадков при аффективном возбуждении, либо при сенсорных раздражениях.

Описаны тяжелые аффективные нарушения у больных эпилепсией при поражении височных и лобных долей мозга. Очаги поражения в миндалине, гиппокампе и височной коре часто вызывают психомоторную эпилепсию, при которой на-

блюдаются разнообразные ауры в виде аффектов страха, тоски (Либерсон, 1955; Вильямс и др. 1951; П. М. Сараджишвили, 1965, и др.).

Стивенс (1959), используя эмоциональные раздражения, отметил увеличение патологических судорожных знаков в электроэнцефалограмме больных психомоторной эпилепсией.

Нам представлялось интересным изучить в сравнительном аспекте характер влияния эмоционального и умственного напряжения на судорожную активность у больных эпилепсией. Важно также было выяснить, в какой мере использование психологических и аффективных тестов может способствовать более точному определению локализации очагов судорожной активности, что нередко является довольно сложной задачей.

Для этой цели было обследовано 100 больных эпилепсией, каждый из которых обследовался от 3 до 7 раз.

Регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) производилась на 15-канальном электроэнцефалографе фирмы «Альвар» с моно- и биполярными отведениями. Во время регистрации ЭЭГ, наряду со световыми и звуковыми стимулами применялись эмоциональные тесты в виде мысленного представления ситуации, связанной с положительными и отрицательными эмоциями, и психологические пробы со счетом и вычитанием в уме.

Поскольку в анализе ЭЭГ нас интересовал тип реакций на предъявление раздражителя (реакция депрессии или повышения активности фона с усилением судорожных залпов в очаге по сравнению с исходным фоном), мы ограничились визуальной оценкой без дополнительного количественного анализа.

Для суждения о частоте появления реакции того или иного типа на предъявление стимула полученные виды ответов подсчитывались и были подвергнуты статистической обработке.

У большинства обследованных больных отмечалось длительное тяжелое прогрессирующее течение эпилепсии с разными клиническими типами припадков. В анамнезе были отмечены тяжелые инфекции у 32 больных, травмы черепа у 30 больных (из них у 11 родовая травма), психотравма у 7 больных, врожденная неполноценность у 3 больных, у 28 больных эпилептические припадки начались без видимой причины.

В зависимости от локализации патологического очага все больные были нами разделены на три группы: с субкортикальной локализацией очага судорожной активности, с корковой локализацией, с множественными корково-подкорковыми очагами.

К первой группе с субкортикальной локализацией очага было отнесено 36 больных, из которых у 27 наблюдалось сочетание больших и малых судорожных припадков с расстройством сознания, нередко с длительными сумеречными состояниями и автоматизмами, у 7 больных отмечались только большие развернутые припадки и у 2 больных только малые. У больных данной группы чаще, чем у других, наблюдались серийные припадки с тяжелым эпилептическим статусом.

Обращает на себя внимание наличие дисфорических расстройств (у 23 из 36), особенно тяжелых у больных, перенесших черепно-мозговую травму. Дисфорические расстройства, как правило, возникали на поздних этапах развития заболевания при снижении частоты судорожных приступов на фоне выраженных психических нарушений. У 4 больных наблюдались нестойкие галлюцинаторно-параноидные проявления.

Электрическая активность мозга, записанная в межприпадочный период, у большинства больных характеризовалась общей дизритмией, неритмичными тета-, дельта- и острыми волнами, периодическими билатеральными высокоамплитудными залпами медленных и пикоподобных волн с максимальной амплитудой в передних отделах мозга. В повторных записях ЭЭГ часто отмечалась амплитудная межполушарная асимметрия пароксизмальной активности.

Среди разнообразных электрографических реакций на предъявление психологических проб были выделены следующие типы реакций на предъявление психологических проб: 1) депрессия судорожной активности и фона; 2) депрессия активности фона без подавления судорожных залпов; 3) увеличение амплитуды, частоты, длительности судорожных залпов и другой патологической активности фона с широкой генерализацией по областям мозга; 4) нечеткие реакции.

Предъявление умственной нагрузки в виде счета и арифметических задач у больных первой группы вызывало в 67,6% полную или частичную депрессию судорожных залпов и активности фона.

Значительно реже, в 16,2% применений, наблюдался иной тип реакции с повышением амплитуды и частоты патологи-

ческой активности, особенно когда испытуемые затруднялись выполнить задачу.

Не было отмечено четких реакций при умственной нагрузке в 11,1% применений.

Реакции в ответ на умственную нагрузку были наиболее выражены в передних отделах мозга, в то время как световой раздражитель вызывал более отчетливые реакции и в других областях мозга.

Результаты подсчетов разных типов реакций приведены в таблице 1.

Таблица 1

ТИПЫ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С СУБКОРТИКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ЭПИЛЕПТОГЕННОГО ОЧАГА

Типы реакций Раздражители	Реакции депрессии фона и патологической активности	Реакции с усилением медленной патологической активности	Реакции с усилением частой и пикоподобной активности	Отсутствие четких реакций	Общее число применений раздражителя
Представление приятного	18,6%	34,0%	30,0%	17,4%	91
Представление неприятного	4,4%	65,9%	15,4%	14,3%	91
Счет и вычитание в уме	67,6%	16,2%	6,5%	11,1%	210
Световая стимуляция	80,8%	7,0%	6,4%	5,8%	172

В ответ на представление ранее пережитых ситуаций, связанных с приятными и неприятными эмоциями, у больных этой группы возникали чаще реакции с повышением амплитуды и частоты судорожной активности с широкой генерализацией по областям коры мозга. Такой тип реакции отмечается чаще на представление неприятного, чем на представление приятного, однако, на последний стимул наблюдалось больше реакций с усилением частых ритмов.

На эмоциональные тесты с представлением приятного или неприятного не было четких реакций в 14,3% и 17,4% применений, что могло зависеть от того, что не все больные способны ярко представить прошлые ситуации, которые к тому же, по-видимому, потеряли для них свою актуальность.

Таким образом, приведенные данные говорят о том, что у больных с субкортикальной локализацией очага эмоциональные раздражители часто могут вызвать повышение су-

дорожной готовности, в то время как умственная деятельность и афферентные раздражители (свет, звук), наоборот, могут подавлять, тормозить судорожную активность.

Исследование больных второй группы с корковой локализацией очага показало наличие большого разнообразия реакций в зависимости от области расположения патологического очага.

В данную группу вошли 35 больных, из них с височной локализацией 16 больных, с очагом в лобной и лобно-теменной областях — 17 больных и теменно-затылочной — 2 больных.

У больных с височной локализацией очага отмечались различные по форме припадки с обонятельной, вкусовой или слуховой аурами и сложной психопатологической структурой сумеречных состояний.

У больных с лобной локализацией очага наблюдались преимущественно большие развернутые эпилептические припадки с постприпадочными состояниями более элементарной структуры.

Картина электрической активности коры мозга при височной и лобной локализации была неодинаковой. В случаях с височной локализацией отмечалась гиперсинхронизация альфа-ритма и патологической активности коры с высокоамплитудной билатеральной пароксизмальной активностью и не всегда отчетливой очаговостью.

При лобной и лобно-теменной локализации поражения — амплитуда корковых ритмов, как правило, снижена с преобладанием неритмичных волн — типа бета-колебаний, монофазных острых волн; последние более отчетливы в очаге поражения. Наиболее типичным для этих больных является наличие быстрых пиков и острых волн, которые обычно регистрируются в виде коротких вспышек на стороне поражения. Наряду с очаговой активностью, регистрировались билатеральные пароксизмальные залпы медленных и острых волн с максимальной амплитудой в передних отделах, что говорило о вовлечении в процесс верхнестебловых структур мозга.

Анализ электрографических реакций выявил также существенные различия в типах реагирования при височной и лобной локализации эпилептогенного очага.

Как видно из таблицы 2 при височной локализации очага все применяемые нами раздражители чаще вызывали усиление судорожной активности. Наиболее постоянно этот тип

Таблица 2

ТИПЫ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С КОРКОВО-
ВИСОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ЭПИЛЕПТОГЕННОГО ОЧАГА

Типы реакции Раздражители	Реакции депрессии патологи- ческой активности	Реакции с усилением медленной патологи- ческой активности	Реакции с усилением частых ритмов, пиков	Отсутствие четких реакций	Общее число применений раздражи- теля
Представление прият- ного	6,3%	45,0%	28,0%	20,7%	53
Представление неприят- ного	2,0%	73,6%	17,3%	9,1%	53
Счет в уме	18,4%	41,3%	5,5%	34,8%	95
Световая стимуляция .	21,5%	49,5%	13,9%	15,1%	118

реакции регистрировался на предъявление аффектогенных тестов. Пробы с умственной деятельностью (счет и вычитание), наряду с усилением патологической активности, не дали четких реакций в 34,8% всех применений.

Необходимо отметить чрезвычайную вариабельность электроэнцефалографических реакций у этих больных на один и тот же раздражитель, при этом отчетливо выступает значение силы стимула и незначительных колебаний в клиническом состоянии больных.

Таблица 3

ТИПЫ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С КОРКОВОЙ
ЛОБНО-ТЕМЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ЭПИЛЕПТОГЕННОГО
ОЧАГА

Типы реакций Раздражители	Реакции депрессии патологи- ческой активности	Реакции с усилением патологи- ческой активности	Реакции с усилением частых ритмов, пиков	Отсутствие четких реакций	Общее число примене- ний раз- дражителей
Представление прият- ного	2,1%	21,0%	16,4%	60,5%	48
Представление неприят- ного	2,7%	22,3%	12,0%	63,0%	48
Счет в уме	1,9%	38,2%	22,7%	37,2%	104
Световая стимуляция .	3,2%	51,5%	21,0%	34,3%	119

У больных с лобной локализацией эпилептогенного очага реакции на все применяемые раздражители ослаблены, и ме-

нее демонстративны по сравнению с реакциями у больных с другой локализацией поражения.

Обращает на себя внимание факт отсутствия реакций в ответ на эмоциональные пробы в 60,5—63,0% применений. Умственная деятельность несколько чаще вызывает реакцию усиления частых ритмов, пикоподобных колебаний в очаге поражения — как это видно из таблицы 3.

Ослабление и отсутствие реакций в ответ на эмоциональные тесты, возможно, связано с общим снижением активирующей деятельности лобных долей мозга в связи с патологическим процессом и противосудорожным лечением, а также с тормозным нисходящим влиянием коры на гипоталамо-ретикулярные взаимоотношения. Нельзя также исключить значение степени сложности функциональной нагрузки с мысленным воспроизведением прошлой ситуации, связанной с положительными или отрицательными эмоциями, учитывая снижение памяти, изменение личности и интеллекта.

Результаты исследований больных с корковыми очагами судорожной активности говорят о том, что разнообразие картины электрической активности мозга и типов электрографических реакций весьма разнообразны и зависят не только от функционального состояния мозга, но и от локализации эпилептогенного очага.

В третью группу вошли 28 больных со множественными, комбинированными корково-подкорковыми очагами судорожной активности и разнообразием клинических проявлений болезни. У больных наблюдались все описанные в литературе формы припадков с полиморфной картиной сумеречных состояний, различными аурами и психомоторными автоматизмами. У большинства больных отмечалось тяжелое прогрессирующее течение болезни с ранним началом в детском возрасте, со стойкими и выраженными психическими и эмоциональными нарушениями. У всех больных имелись нарушения электрической активности мозга в виде диффузных дизритмий с преобладанием гиперсинхронных медленных ритмов от 2 до 6 в сек, быстрой активности и острых волн. На фоне диффузных изменений ЭЭГ отмечались локальные — лобно-теменные, лобно-височные, височно-теменные фокусы патологической активности. Несмотря на многократные динамические исследования этих больных трудно было определить первичность или вторичность очаговых изменений в ЭЭГ.

На все применяемые нами психологические пробы и другие раздражители в основном наблюдались реакции с уси-

нием патологической активности, как видно из таблицы 4. В большом количестве применений реакции были нечеткие, что говорило о снижении реактивности и возбудимости мозга. Имела определенное значение и массивная противосудорожная терапия.

Таблица 4

ТИПЫ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ СО МНОЖЕСТВЕННЫМИ КОРКОВО-ПОДКОРКОВЫМИ ЭПИЛЕПТОГЕННЫМИ ОЧАГАМИ

Типы реакций Раздражители	Реакции депрессии патологической активности	Реакции усиления медленной активности	Реакции усиления чистых ритмов, пиков	Отсутствие четких реакций	Общее число применений раздражителя
Представление приятного	6,5%	28,0%	38,1%	27,4%	87
Представление неприятного	3,8%	48,9%	29,3%	18,0%	87
Счет и вычитание в уме	3,2%	43,9%	21,9%	31,0%	153
Световая стимуляция .	24,3%	27,7%	36,5%	12,0%	116

Сравнительные результаты исследования больных эпилепсией с разной локализацией очагов судорожной активности показали, что нет, по-видимому, каких-либо постоянных специфических факторов, которые могут вызывать эпилептические припадки; любые афферентные стимулы, умственная деятельность, эмоциональное напряжение в зависимости от степени изменений функционального состояния мозга и локализации патологического очага, могут повышать судорожную готовность и провоцировать эпилептические припадки.

Однако, изложенные выше данные свидетельствуют также о том, что эмоциональные факторы могут играть большую роль в учащении и провоцировании припадков у больных с множественными очагами, а также при субкортикальной и височной локализации очага судорожной активности. Мысленное представление отрицательных эмоций чаще вызывает реакции с повышением судорожной активности, чем представление положительных эмоций, и наоборот, подавление судорожной активности чаще отмечается на представление положительных эмоций, как это показано в таблице 1.

Эти данные, по-видимому, говорят о том, что имеет значение не только сила эмоционального напряжения, но и качество эмоциональных реакций.

Наиболее постоянные реакции с подавлением судорожной активности наблюдаются у больных с субкортикальным расположением очага при умственной деятельности и световой стимуляции.

При корковых очагах, наоборот, отмечается большая частота реакции с усилением патологической активности при умственной деятельности и световой стимуляции.

Полученные данные можно понять в свете современных представлений о нервных механизмах эмоциональных и мотивационных реакций, в формировании которых принимают непосредственное участие подкорковые структуры. Особую роль в интеграции эмоциональных реакций отводят гипоталамусу (Гасто, Гельгорн с сотрудниками, П. К. Анохин и др.).

Приведенные результаты исследования позволили показать роль эмоциональных и других факторов в провоцировании, учащении и снижении эпилептических припадков, а также расширить наши возможности в более точном определении локальности очага судорожной активности. Полученные данные могут быть приняты во внимание при научной разработке методов трудовой терапии и социальной реадaptации больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К.— Журнал В. Н. Д., 1962, т. 12, в. 3, 379, № 3с.
Анохин П. К.— Эмоции. Б. М. Э. 1964, 35, 339.
Бехтерева Н. П.— Проблемы современной нейрофизиологии, М., 1965.
Бехтерева Н. П., Бондарчук А. К., Смирнов В. М., Трохачев А. И.— Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека. 1967.
Гельгорн Э.— Регуляторные функции нервной системы. М., 1948.
Гельгорн Э., Лифборроу Дж.— Эмоции и эмоциональные расстройства, М., 1966.
Наута У.— В кн.: Механизм целого мозга. М., 1963, 182.
Пенфильд У. и Джаспер Г.— Эпилепсия и функциональная анатомия мозга человека. М., 1958.
Сараджишвили П. М.— Тезисы и рефераты докладов 22 научной сессии Харьковского института неврологии и психиатрии. 1965, т. 1, 161.
Смирнов В. М.— В сб. Роль глубоких структур мозга человека в механизмах патологических реакций. Л., 1965, 100.
Хисс Р.— В кн.: Высшая нервная деятельность. 1963, 265.

- Gastaut H.—Epilepsia, 1962, v. 3, 457—460.
Gastaut H.—Epilepsia, 1966, v. 7, p. 85—138.
Heath R. G.—In: EEG and Behavior. Ed. by Glaser, 1963, p. 377—
393.
Hess W. R.—Hypothalamus and Thalamus, 1956.
Liberson W. T.—Amer. J. Psychiat; 1955, 112, p. 91—106.
Ranson S., Magoun H. W.—In: Ergebn. Physiol., 1939, 41, 56—
163.
Sem-Jacobsen G., Petersen, Lazarte, Dodge, Hol-
man—EEG a. Clin. Neuropathol., 1955, v. 7, 2, 193—210.
Stevens J. R.—J. Nervous a. Ment. Dis., 1959, v. 128, 4, p. 339—
351.
Williams D., Parsons-Smith G.—Brain, 1951, 74, 377—398.

The role of emotional factors in manifestation of the convulsive activity

V. M. Kamenskaia

The investigations showed the greater role of emotional factors in increasing the frequency of seizures by the patients with numerous foci, and so by the subcortical and temporal localization of focus with convulsive activity.

The mental motion of negative emotions excited reactions with increase of convulsive activity more often, than the notion of positive ones. On the contrary, the suppression of convulsive activity was marked at the notion of positive emotions more often.

Reactions with the suppression of convulsive activity were observed by patients with subcortical localization of focus by mental work and light stimulation.

It was observed the more frequency of reactions with reinforcement of pathologic activity by the cortical foci in the presence of mental work and light stimulation.

КЛИНИКОЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРА- ФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИИ ВИСОЧНОЙ И ДИЭНЦЕФАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Н. Н. АНДРЕЕВА, И. И. ПОЛЕТАЕВА,
Т. Х. ПЛЕШКО, В. А. ТОРБА
(Москва)

Лимбические структуры (миндалины, гиппокамп, поясная извилина и др.) и диэнцефальная область уже издавна привлекали внимание многих исследователей.

Как известно, эти образования большого мозга имеют отношение к проявлению сложных эмоциональных реакций и вегетативным функциям у животных и человека (Рожанский и сотрудники, Бериташвили, Нуцубидзе и Орджоникидзе, Гращенков, Гельгорн, Клювер и Бюси, Шрейнер и Клинг, Урсин, Каада и др.).

При нарушении функций этих структур возникают различные патологические состояния, в том числе разные формы эпилепсии, височная и диэнцефальная с определенными особенностями их клинического проявления (С. Н. Давиденков, Пенфильд и Джаспер, Крейндлер и Стериате, Гасто и сотрудники, Е. Ф. Давиденкова-Кулькова, Шавани и др.).

Известно, что при сходных клинически психомоторных пароксизмах может иметь место различная локализация эпилептогенного очага. В связи с этим была выделена кроме психомоторной височной эпилепсии также психомоторная диэнцефальная эпилепсия.

Имеются многочисленные экспериментальные исследования, в которых установлена роль лимбической системы и особенно амигдалоидного комплекса и гиппокампа в возникновении эпилептических разрядов и состояний у животных, близких к наблюдаемым в клинике (Мутани, 1967).

В своих исследованиях мы выявили в части случаев корреляции ЭЭГ-изменений с клиническими особенностями и оп-

ределенные отличия ЭЭГ-изменений при височной и диэнцефальной локализации очага при применении специальных височных отведений (передне-, средне- и задне-височных отведений).

Было исследовано ЭЭГ 80 больных эпилепсией, из них у 60 была диагностирована височная и у 20 диэнцефальная эпилепсия. Возраст больных от 18 до 58 лет.

У большей части больных с височной эпилепсией (40 человек) изучение структуры пароксизмальных состояний позволило выявить определенную фокальность в их оформлении (первая группа). Она проявлялась в виде различного рода аур (чаще эпигастральной, кардиальной, висцеральной и др.), в виде оперкулярных симптомов, психосензорных расстройств, явлениях деперсонализации и дереализации, в поворотах головы и глаз и т. п.

У 30 больных с пароксизмальными состояниями, протекавшими по типу кратковременных сумеречных расстройств с автоматизмами, отмечалась большая вариабельность в клиническом оформлении пароксизмов, при определенном постоянстве фокального начала в их структуре. У 10 больных этой же группы нечастые сумеречные расстройства сознания с автоматизмами сочетались с судорожными пароксизмами.

ЭЭГ этих больных характеризовались дизритмией, т. е. отсутствием доминирующего ритма, наличием патологических компонентов, в виде судорожных разрядов, пароксизмальной тета-активности. Однако грубых изменений в ЭЭГ, в виде генерализованной гиперсинхронизации, наличия высоковольтных пароксизмальных разрядов в ЭЭГ не отмечалось. Наблюдалась межполушарная асимметрия с фокусом патологической активности в височной области. Имели место и битемпоральные очаги.

Локализации очага при поверхностной регистрации ЭЭГ способствовало также применение функциональных проб. При этом больший эффект вызывали звуковые и эмоциональные раздражители.

У части больных (20 человек) очаг был больше выражен в передне-височном отведении, отражающем, по мнению некоторых авторов, амигдалоидную активность, у другой части — в средне-височном отведении, связанном с гиппокампальной активностью (10 человек).

У 10 человек не отмечалось постоянства локализации очага.

У большей части больных с височной локализацией очага отсутствовала реакция усвоения ритмов при наличии реакции десинхронизации, которая была также снижена.

Для иллюстрации приводим выписки из истории болезни и электроэнцефалограммы 2 больных височной эпилепсией.

Больная Д., 40 лет. Поступила в клинику 23/X 1966 г. с жалобами на припадки с потерей сознания, судорогами. 4 года назад у больной на фоне волнений и переживаний возникли кратковременные приступы сердцебиения, вялости. В дальнейшем эти приступы стали продолжительнее, «становилось нехорошо», не могла говорить в течение 2—3 секунд, хотя сознание как будто не теряла. Два года назад наблюдался первый припадок с потерей сознания, судорогами. В дальнейшем припадки наблюдались как большие судорожные, так и abortивные с кратковременным выключением сознания, спутанностью. Возникновению припадка часто предшествует сердцебиение, чувство «дурноты», поташнивания. Нередко припадки возникают внезапно, без предвестников. Судороги всегда преобладают справа, делает взмах правой рукой, поворачивает голову вправо, затем возникают кратковременные тонические и клонические судороги с цианозом лица, пеной у рта.

ЭЭГ от 6/V 1967 г. Альфа-ритм нерегулярен, регистрируется в основном в отведениях правого полушария и больше всего выражен в ЭЭГ затылочной и теменной областей. Альфа-волны, частотой 10 гц и амплитудой около 50 мкв часто накладываются на более медленные волны, регистрируемые в ЭЭГ. Медленная патологическая активность в виде тета- и дельта-волн различной амплитуды регистрируется во всех отведениях левого полушария. Однако они наиболее выражены (амплитуда волн достигает 100 мкв) в левой передне-височной области. Таким образом, по данным клиники и ЭЭГ был установлен эпилептогенный очаг в левой височной области (рис. 1), что соответствовало клинической картине пароксизмов.

Второй больной Б., 38 лет, поступил в клинику 11/II 1967 г. с жалобами на судорожные припадки с потерей сознания и бессудорожные приступы с общей скованностью, слюнотечением, снижением памяти, головные боли. Родился вторым ребенком, беременность и роды матери протекали нормально. Развивался без особенностей.

С начала февраля 1963 г. стал плохо себя чувствовать, не хотелось ни с кем разговаривать, было плохое настро-

ние, хотя никаких причин к этому не было. 8/II 1963 г., возвращаясь с работы, вдруг почувствовал неприятный запах, чувство тошноты, головокружение, в глазах потемнело, стал приседать, при этом испытывал «холодок», который под-

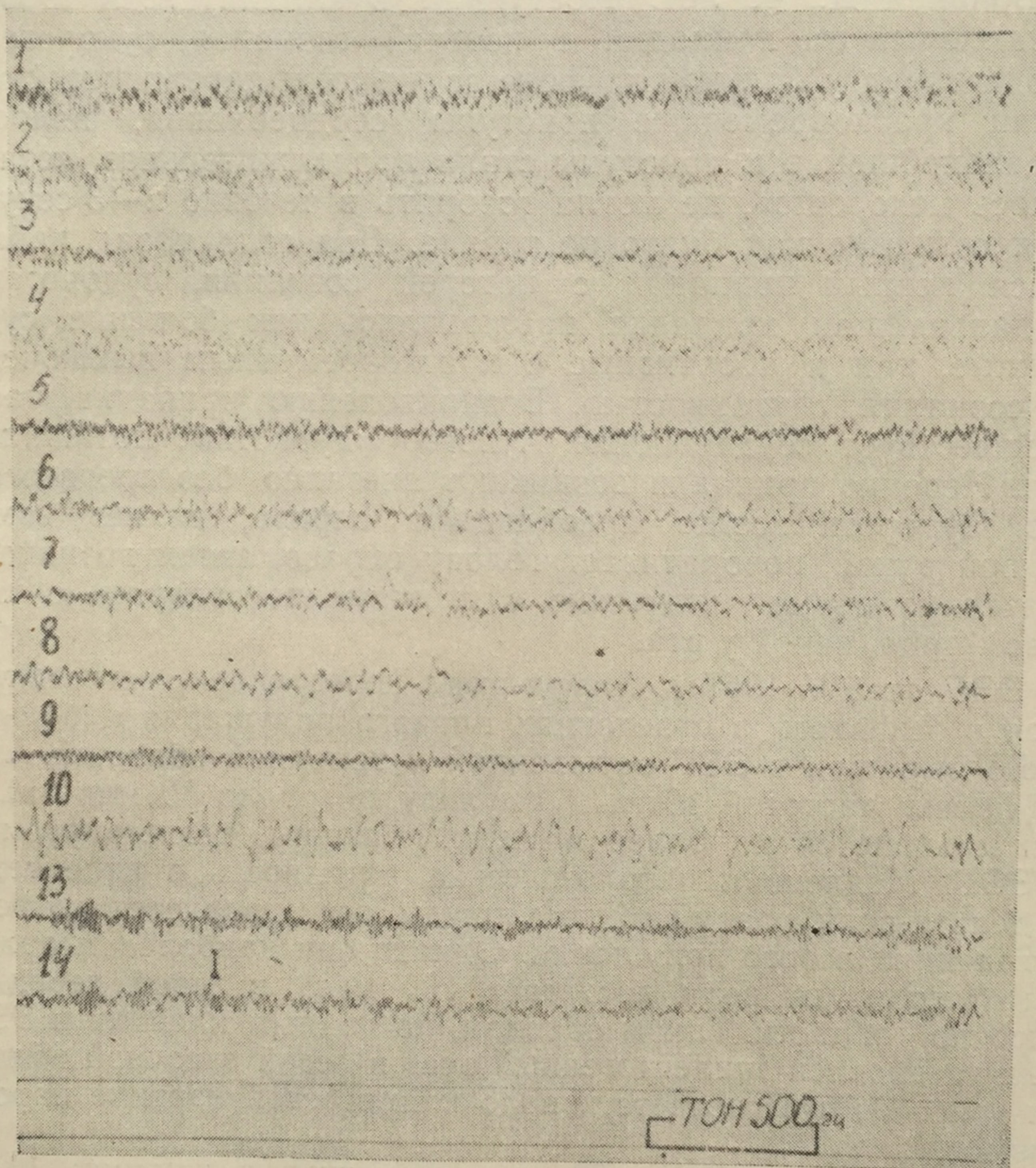


Рис. 1. ЭЭГ больной Д. с височной эпилепсией. Очаг патологической электрической активности регистрируется в левой передне-височной области (отведение 10-е).

Обозначения: на этом рисунке и на следующих цифры обозначают соответствующие отведения (нечетная цифра — правое, четная — левое полушарие): 1—2 — затылочная область, 3—4 — теменная область, 5—6 — центральная область, 7—8 — лобная область, 9—10 — передне-височная область, 13—14 — задне-височная область.

Монополярная запись осуществлялась с двумя ушными индифферентными электродами.

нимался вверх с правой ноги, потерял сознание. Со слов окружающих знает, что был развернутый судорожный припадок с цианозом лица, пеной изо рта. Стационарирован в неврологическое отделение, где наблюдались судорожные припадки, которым предшествовали вышеописанные симптомы. Жаловался на головную боль, головокружение, тошноту, онемение в правой половине лица, руке и ноге, судороги в правой руке. Для исключения опухоли был переведен в нейрохирургическое отделение, где была сделана пневмоэнцефалограмма — опухоли не обнаружено.

ЭЭГ от 13/III 1967 г. дизритмична. Альфа-ритм отсутствует, доминирует медленная нерегулярная активность (5—7 колебаний в секунду) с пароксизмально возникающими группами тета- и дельта-колебаний, с амплитудой свыше 100 мкв. Наиболее четко пароксизмальные разряды этих высокочастотных волн выражены в центрально-задне-височной области левого полушария (рис. 2).

У второй группы больных (20 человек) пароксизмы возникали без фокального начала, отличались определенной монотонностью и стереотипностью их проявлений и сопровождались вегетативно-висцеральными нарушениями: тахикардией, побледнением или покраснением кожных покровов, потливостью, ощущением сухости во рту, чувством жажды, прилива к голове, озноба. Нередко отмечалась легкая тошнота. Выключение сознания было обычно кратковременным и часто неполным. Судорожный синдром выражался, как правило, в кратковременном тоническом сокращении мышц конечностей и туловища, в этой фазе приступа наблюдалось также сокращение гладкой мускулатуры желудка, кишечника и мочевого пузыря, что клинически выражалось в чувстве сжатия в подложечной области, императивных позывах на мочеиспускание и дефекацию. Пароксизмы заканчивались состоянием выраженной слабости, вялостью и нередко сонливостью.

В ЭЭГ больных не была выявлена корковая локализация очага. Чаще всего отмечалось диффузное снижение электрической активности. Патологические знаки регистрировались в виде билатеральных и синхронных разрядов во всех отведениях.

В отличие от ЭЭГ данных первой группы у этих больных были хорошо выражены реакции усвоения ритмов с широким диапазоном усваиваемых частот. По клиническим и ЭЭГ данным можно было думать о локализации патологического

очага в подкорковых структурах и диагностировать диэнцефальную эпилепсию.

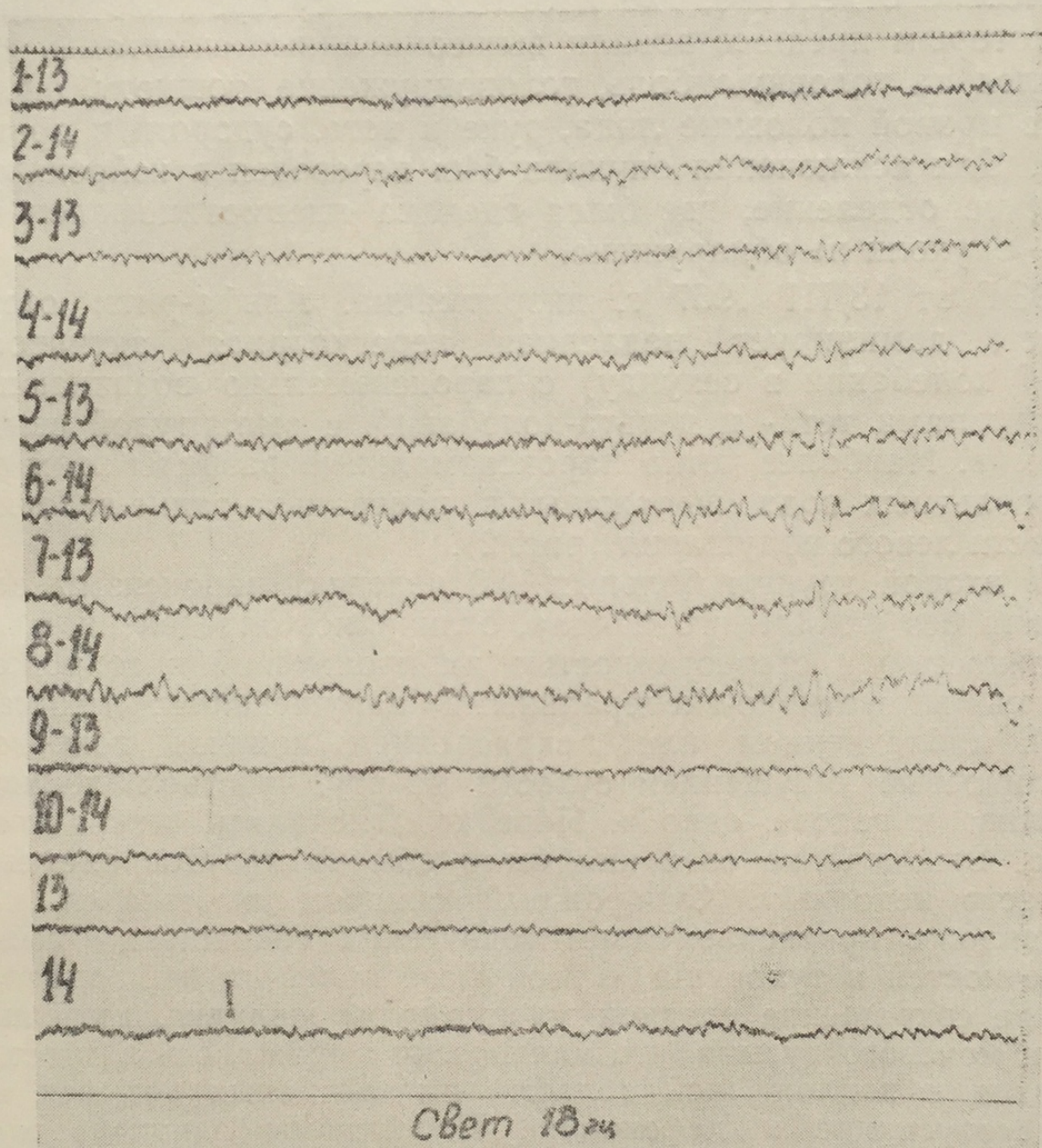


Рис. 2. ЭЭГ больного Б. с височной эпилепсией. Очаг патологической активности выявлен в левом полушарии, в центрально-лобно-средне-височном отведениях (отведения 6—14, 8—14).

Больная К., 45 лет, поступила в клинику 17/I 1967 г.

Настоящее заболевание возникло 5 лет назад, на фоне длительной психотравмирующей ситуации. Появились приступы сердцебиения, озноба, дрожи во всем теле, похолодания рук и ног, чувство страха; казалось, что умрет; отмечалась сухость во рту, жажда, императивные и частые позывы

на мочеиспускание и дефекацию, повышенный диурез. Приступ заканчивался через 10—15 минут состоянием выражен-

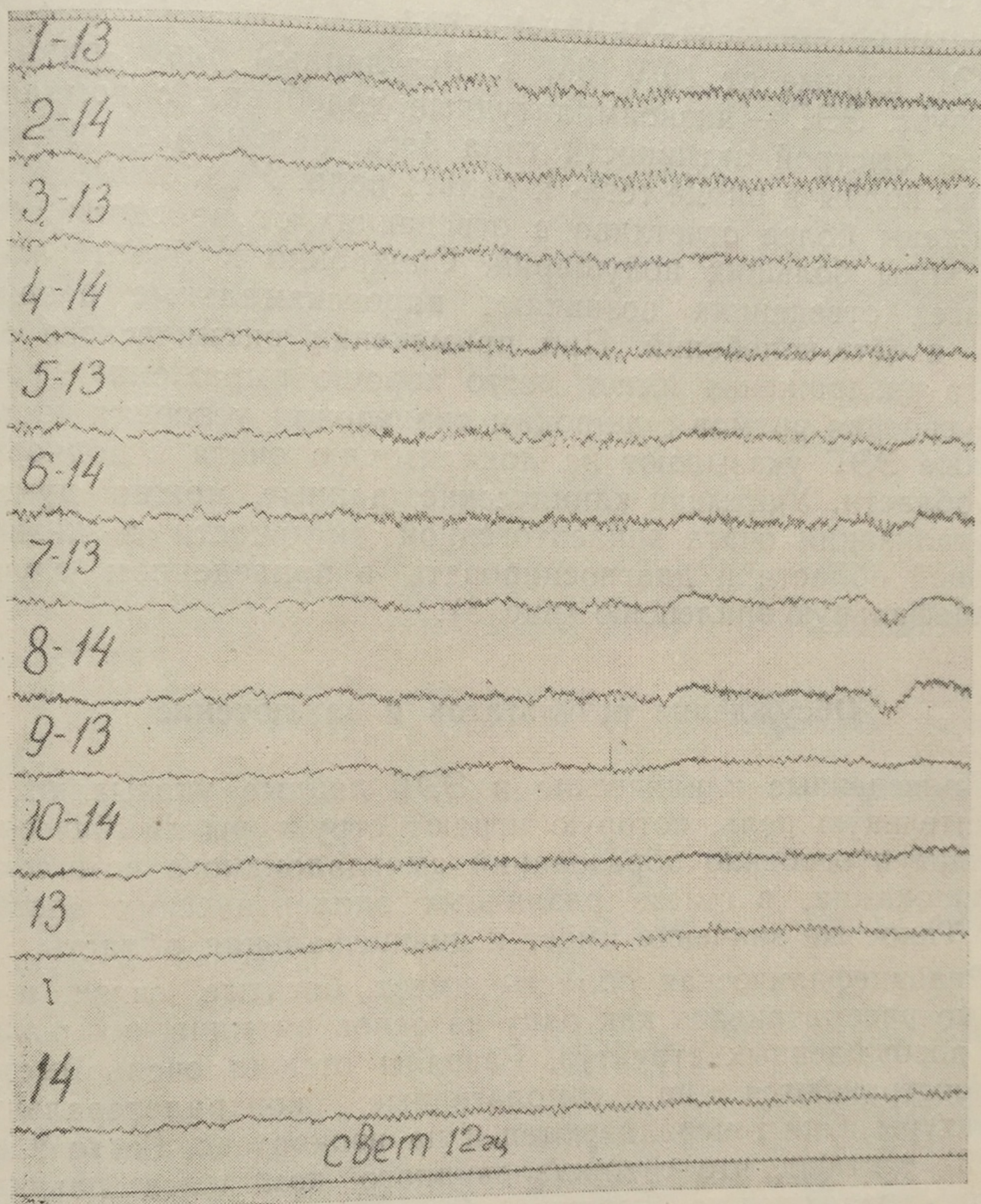


Рис. 3. ЭЭГ больной К. с диэнцефальной эпилепсией. Электрическая активность снижена. Изменения ЭЭГ генерализованы и билатеральны. Реакция усвоения ритмов хорошо выражена.

ной слабости и сонливости. Частота приступов 1—2 раза в месяц. После гриппа с высокой температурой состояние значительно ухудшилось, участились приступы, нарастали астения и вялость, появилась головная боль, головокружение.

Отмечалось снижение работоспособности, памяти, в результате чего перестала справляться с работой и вынуждена была оставить ее. Неврологическое состояние — легкая резидуальная органическая симптоматика.

ЭЭГ данные от 10/V 1967 г. Регулярный альфа-ритм отсутствует. ЭЭГ — низкоамплитудные колебания с доминированием быстрой активности типа бета, наложенной на медленные волны в ритме тета- и дельта-волн. Медленные волны выражены более отчетливо в отведениях от передних областей коры больших полушарий. Синхронно и билатерально во всех отведениях возникают пароксизмальные разряды тета- и бета-колебаний. При применении ритмического светового раздражения имеет место хорошо выраженная реакция усвоения ритмов с широким диапазоном усвоения частот. Данные ЭЭГ указывают на локализацию очага в подкорковой области. Учитывая клинические данные, можно думать о локализации очага эпилептогенной активности в диэнцефальной области и диагностировать в приведенном случае диэнцефальную эпилепсию (рис. 3).

Обсуждение результатов и заключение

Приведенные клинические и ЭЭГ данные указывают на значительную роль, которую играют структуры лимбической системы и особенно образований амигдалоидного комплекса и гиппокампа, в генезе различных эпилептических состояний. Такое же значение имеет и диэнцефальная область.

Риненцефалическая область имеет богатые связи и ее можно рассматривать как одну из основ ритмических разрядов возбужденных структур. Разряды отсюда очень быстро распространяются на гомологичные контралатеральные структуры. Они генерализуются и на изокортекс. Гасто и др. (1963) считают, что с миндалевидного комплекса разряды распространяются на височную область, а затем в задний гипоталамус, лобную область, чтобы проявиться вновь в височной области (в ЭЭГ исследованных нами больных с височной эпилепсией мы часто наблюдали генерализацию эпилептоидной активности на другие области коры, особенно лобную и орбитальную и подкорковые структуры).

Психомоторной диэнцефальной эпилепсии соответствуют диффузные нарушения, с преимущественным поражением таламуса, гипоталамуса и мезэнцефальной области. Клини-

чески она выражается психомоторными автоматизмами и вегетативными припадками. В межприпадочном периоде наблюдаются тяжелые психотические нарушения. При этом не наблюдается височной локализации ЭЭГ нарушений. ЭЭГ изменения непостоянны и переменны, часто билатеральны. Аналогичные изменения ЭЭГ мы наблюдали у больных с клинической картиной диэнцефальной эпилепсии.

Хорошую выраженность реакции усвоения ритмов, наблюдаемую в ЭЭГ больных диэнцефальной эпилепсией, можно связать с вовлечением в процесс ретикулярной формации среднего мозга, поскольку известно, что в формировании этой реакции принимают участие неспецифические структуры ствола.

ЛИТЕРАТУРА

Бериташвили И. С.—Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. М., 1961.

Гращенко Н. И.—Гипоталамус и его роль в физиологии и патологии. 1964.

Давиденков С. Н.—Руководство по неврологии, т. 6, 1960.

Давиденкова-Кулькова Е. Ф.—Диэнцефальная эпилепсия. 1959.

Пенфильд У. и Джаспер Н.—Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга. 1958.

Рожанский Н. А., Лагутина Н. И., Урманчеева Т. Г.—Физиологический журнал СССР, 1957, 45, 4, 631.

Нуцубидзе М. А., Орджоникидзе В. А.—Труды института физиологии Грузинской ССР. 1960, 12, 95.

Cavanu J. A.—Epilepsie, 1958.

Gastaut H., Naquet R., Roger A.—Rev. Neurol. 1952, 87, 224—231.

Gastaut H., Naquet R. a. oth.—Rev. Neurol., 1953, 88, 310.

Gastaut H., Roger a. oth.—Epilepsia, 1963, 4, 15—44.

Jasper H. A.—Epilepsia, 1964, 5, 1, 1—20.

Kaada B. R.—Acta Physiol. Scand. Suppl. 1, 1951, 285.

Kaada B. R.—EEG a. Clin. Neurophysiol., 1953, 235, Suppl. 4.

Klüver H., Bucy P. C.—Arch. Neurol. Psychiatr., 1939, 42, 979—1000.

Kreindler A., Steriade M.—EEG Clin. Neurophysiol., 1963, 15, 811—826.

Mutani R.—Epilepsia, 1967, 8, 2, 73—92.

Schreiner L., Cling A.—J. Neurophysiol., 1953, 16, 6, 643.

Ursin H.—Acta Psychiat. Neurol. Scand., 1960, 35.

Ursin H., Kaada B. R.—EEG Clin. Neurophysiol., 1960; 12, 1—20.

Clinical and EEG-study in differentiation of the temporal and diencephalic epilepsy

N. N. Andreeva, I. I. Poletaeva, T. K. Pleshko,
V. A. Torba

It was studied 80 patients with different forms of epilepsy. The structure of paroxysms in the most part of temporal epilepsy had a seathood in there manifestations. These patients' EEG were disrhythmic, had pathologic components in form of convulsive discharges, paroxysmal tetra-activity. By the diencephalic epilepsy arose the paroxysms without the niduous commencement and accompanied by the massive visceral distributions. There were no cortical foci at these patients' EEG. There was diffuse lowering of electrical cerebral activity. Pathological signs in EEG were detected bilaterally and synchronistically at all the leadings. The reaction of adaption of rythons was wel expressed by these patients.

И
И
Е
Э
Т
Т
Т
Ч
С
Л
Э
Н
Г
8

ПОЛИГРАФИЧЕСКАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СНА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ СНА, КАК АДЕКВАТНЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

А. М. ПЛЕШКО
(Москва)

В комплексной диагностике эпилепсии все большее место занимают физиологические методы исследования. Особенно возрастает их роль в начальном периоде заболевания, в случаях эпилепсии с доброкачественным течением, в частности при эпилепсии сна, когда нет еще достаточных данных для полной постановки диагноза. В таких случаях обычно приходится сопоставлять клинические данные с результатами электрофизиологического исследования.

Однако полиграфическая регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ) и кожно-гальванической реакции (КРГ) в состоянии бодрствования не всегда может разрешить поставленную задачу. Нередко ЭЭГ картина у больных эпилепсией сна, регистрируемая в состоянии бодрствования, является мало измененной, что затрудняет постановку диагноза эпилепсии. Поэтому для выявления эпилептоидной активности часто прибегают к различным методам активации, среди которых большое значение приобретает естественный или медикаментозный сон. Применение только ЭЭГ исследований в течение сна, используемого в качестве активатора патологического процесса, оказалось недостаточным для выявления патогенетических механизмов эпилепсии сна. Оказалось необходимым регистрировать также ЭМГ и ЭОГ (электроокулограмму), без которых нельзя точно определить наступление парадоксальной фазы сна.

Сопоставление клинических наблюдений с данными полиграфической регистрации естественного сна позволяет более

полно изучать характер и глубину сна у обследуемого контингента больных. Важное значение приобретает и представление обо всем процессе сна в целом, его цикличности, роли различных фаз в возникновении судорожных эпилептоидных знаков и больших эпилептических припадков во время естественного ночного сна.

В самых ранних электроэнцефалографических исследованиях, посвященных роли сна в диагностике эпилепсии, предпринятых Джибсс и Джибсс (1947), которые проводились в лабораторных условиях в течение 1—2 часов, указывалось, что сон увеличивает выраженность знаков эпилептоидного характера. Фустер (1953) подтвердил тот же факт, используя при этом неглубокий медикаментозный сон. В последнее время для выявления эпилептиформной патологии шире стали применяться электроэнцефалографические исследования в течение всего ночного сна (Кристиан, 1961; Иованович, 1967). Названные авторы, на основании приведенных ими исследований, пришли к заключению, что естественный сон резко увеличивает выявление эпилептоидной активности в сравнении с электроэнцефалографическими исследованиями, проведенными у больных эпилепсией в состоянии бодрствования.

У. Пенфильд, Г. Джаспер (1958) подчеркивают, что для проведения электрофизиологических исследований во время сна требуется много времени и это, естественно, снижает ценность данного метода. Кроме того, по их мнению, названный метод не представляет значительной ценности для корреляции клинического типа припадка с данными электроэнцефалограммы, так как во сне редко наблюдается клиническое проявление эпилепсии.

На основании клинических наблюдений Я. А. Ратнер (1935), Крайндлер (1963), П. М. Сараджишвили (1961) считают, что возникновение больших судорожных припадков во время сна при эпилепсии сна связано с особым физиологическим состоянием сна у этих больных.

Поэтому изучение особенностей физиологического сна у обследуемой категории больных, по нашему мнению, становится необходимым, а применяемая для этого полиграфическая регистрация, выявляющая физиологические особенности каждой стадии сна — адекватным методом исследования.

По современным представлениям различают два типа сна: 1) медленный сон (ортодоксальный) и 2) быстрый сон

(парадоксальный). Первый тип сна подразделяется на пять стадий по Девису (1938), которые отличаются друг от друга по характерной электроэнцефалографической картине (в основном медленные высокоамплитудные волны). Второй тип сна, который возникает не менее пяти раз в продолжение всего ночного сна, характеризуется однородной низкоамплитудной активностью от 30 до 50 мкв, состоящей из комплексов тета- и бета-волн, быстрыми движениями глаз и нулевой активностью миограммы, регистрируемой с шейных мышц (Клейтман, Азеринский, 1953; Жуве, 1961; Тиссо, 1965).

В нашей работе полиграфические исследования проводились непрерывно в изолированной комнате в течение 7—8-часового ночного сна с одновременной регистрацией электроэнцефалограммы, электроокулограммы и электромиограммы. Записи проводились на 8-канальном электроэнцефалографе «Галилео». Для изучения биоэлектрической активности головного мозга осуществлялись как монополярные, так и биполярные записи специальными пластинчатыми электродами $0,5 \times 0,5$ см, которые фиксировались на поверхности черепа марлевыми наклейками, смоченными колодием. Электроокулограмма снималась при помощи продолговатых пластинчатых электродов размером $0,5 \times 2,0$ см, фиксированных на наружной поверхности глазных орбит. Электромиограмма записывалась с двубрюшковых мышц шеи.

Было изучено полиграфически 20 больных, у которых припадки возникали в первые 1,5—2 часа после засыпания, а иногда появлялись к утру. Течение болезни в целом было относительно благоприятным. Судорожные припадки отмечались один раз в 1,5—2 месяца и реже. Характерологические изменения даже при большой давности процесса были мало выражены и выступали в сочетании эпитимных черт характера с астеническими проявлениями. Все находящиеся под наблюдением больные продолжали сохранять свою трудоспособность и работать по специальности. В периоды ухудшения самочувствия больше выступали астенические компоненты с явлениями раздражительной слабости. Давность заболевания у преобладающей части больных превышала 10—15 лет, лишь у двух из них от 3 до 5 лет. По возрасту основную часть составляли больные от 25 до 35 лет. Заболевание развивалось чаще всего на фоне резидуальных явлений органического поражения центральной нервной системы (патология беременности и родов, черепно-мозговые травмы, ин-

фекции, интоксикации, асфиксия при утоплении, алкоголизация, а также их комбинированные воздействия).

Ночной сон (по данным объективного и субъективного анамнеза) у изучаемых больных характеризовался легкостью засыпания и большой глубиной в продолжение всей ночи. Исключение составляли больные, у которых в клинической картине, помимо большого судорожного припадка, имелись диэнцефальные феномены, создававшие некоторый дефицит сна с трудностями засыпания.

Обследуемые больные условно разделены на две группы. В первую группу вошли больные, у которых регистрация физиологических показателей ночного сна проводилась в интерпароксизмальном периоде (15 человек). Во вторую группу вошли пять больных, у которых во время исследования были зарегистрированы большие судорожные припадки с преобладанием тонического компонента в структуре пароксизма.

Анализ материала полиграфической записи, параметров физиологического сна у изучаемых больных, позволил отметить, что глубокий сон наступал от 3 до 21 минуты с момента начала записи, при этом при отсутствии припадков в ночь обследования выявлена четкая стадийность и цикличность сна. У больных с судорожными пароксизмами в ночь обследования, цикличность была полностью дезорганизована и преобладал глубокий сон (4 и 5 стадий). Очевидно, большие пароксизмы имеют прямое отношение к глубине сна, возникающая в стадии медленно-волнового сна.

Эпилептоидная активность более четко проявлялась в третьей стадии сна, хотя она отмечалась и в глубоких стадиях (4 и 5 стадии), но маскировалась гиперсинхронными колебаниями, характерными для этих стадий сна.

В дневных записях ЭЭГ обнаруживались незначительные изменения ЭЭГ и локальные патологические знаки в виде пологий медленной активности в передних отделах мозга. В связи с этим можно предполагать, что имеющиеся в состоянии бодрствования эпилептиформные сдвиги отражают главным образом патологический процесс в коре. В то же время генерализация патологической активности на все отделы мозга, наступающая в состоянии сна, — есть отражение активации, которая может привести к возникновению судорожного припадка.

Возникающие в процессе сна и особенно в 3 и 4 стадиях эпилептоидные знаки представлены в основном в виде билатеральных синхронных высокоамплитудных дельта-волн от

1,5 до 4 гц, амплитудой до 350 мкв и лишь у трех больных отмечен специфический комплекс пик-волна 3 гц.

Парадоксальная фаза сна была выявлена у всех больных, причем она появлялась во второй половине ночи, иногда по-

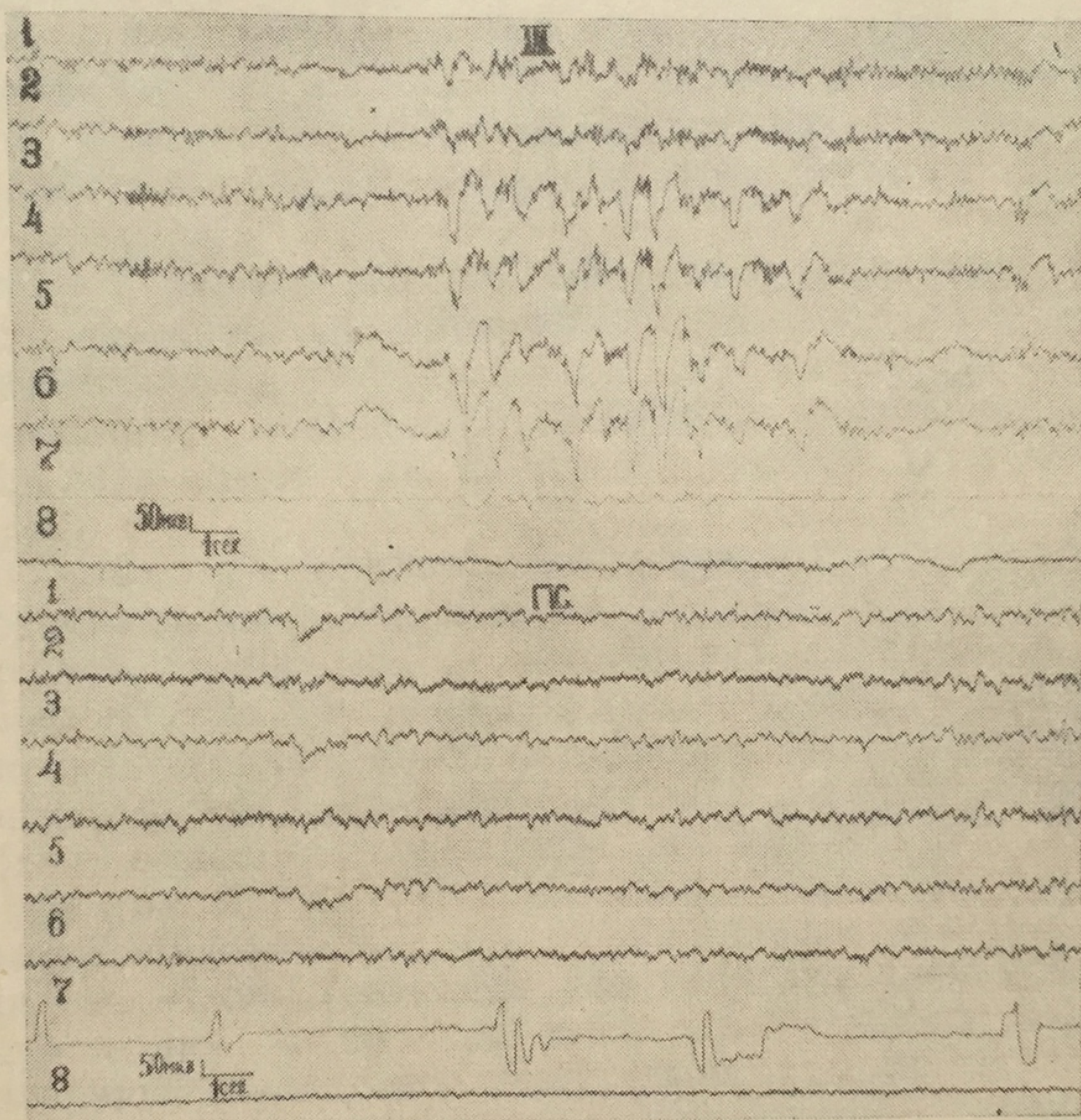


Рис. 1. Исчезновение epileптоидных разрядов из ЭЭГ в парадоксальной стадии сна.

III — 3-я стадия медленноволнового сна. П. С. — парадоксальная стадия сна.

Отведения: 1—2 — правое и левое затылочные отведения, 3—4 — правое и левое центральные отведения, 5—6 — правое и левое лобные отведения, 7 — электроокулограмма, 8 — электромиограмма.

вторялась до трех раз. У больных первой группы быстрый сон наступал вслед за третьей стадией медленного сна, в которой epileптоидная активность достигала максимального проявления. В момент наступления парадоксальной стадии сна epileптоидные разряды полностью исчезали (рис. 1). Это явление наблюдали также Кадилак и Пасуан (1964).

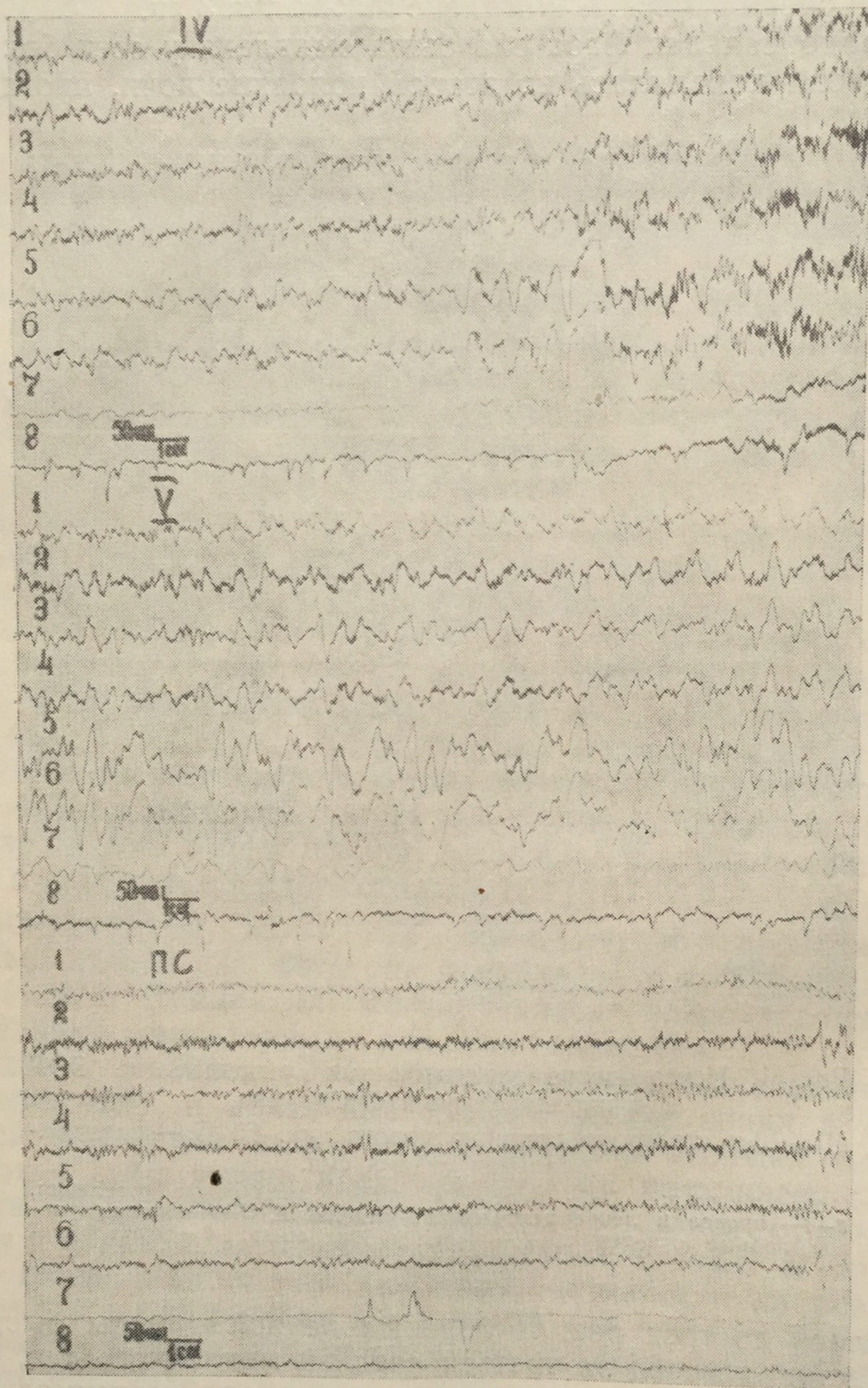


Рис. 2. Изменения ЭЭГ перед припадком и после припадка. IV — 4-я стадия сна и начало припадка. V — прекращение припадка. П. С. — парадоксальная стадия сна.

Отведения те же, что и на рис. 1.

Большие судорожные припадки возникали в глубоких стадиях медленно-волнового сна, а парадоксальная фаза появлялась вслед за имевшим место припадком и обычно была самой длинной за всю ночь. Во время парадоксальной стадии сна никогда не наступали судорожные припадки.

Предприпадочная картина полиграфической регистрации физиологических показателей характеризовалась медленной высокоамплитудной активностью типа дельта-волн частотой до 1,5 гц, амплитудой 150—350 мкв во всех отведениях. ЭМГ была выражена четко. Отсутствовали быстрые движения глаз.

В период пароксизма на ЭЭГ обнаруживались билатеральные высокоамплитудные колебания, порядка 0,5—1,0 гц с расщепленными, зазубренными вершинами, на которые накладывалась массивная мышечная активность. ЭМГ с мышц шеи возрастала. Быстрые движения глаз отсутствовали.

ЭЭГ сна в постприпадочном периоде характеризовалась двусторонними высоковольтными волнами частотой до 0,5 гц, амплитудой от 300 мкв в затылочных отведениях, до 400 в лобных. В течение последующих 3—5 минут происходила постепенная нормализация частотного спектра сначала в затылочных, затем в центральных и, в последнюю очередь, в лобных областях, после чего возникала парадоксальная фаза сна (рис. 2).

Интересно отметить, что с появлением парадоксальной стадии сна ликвидировалась вся эпилептоидная активность, редуцировались медленные высокоамплитудные двусторонние разряды. Выявленное подавление судорожных потенциалов, а также нивелирование постприпадочной активности позволяет предполагать особую роль структур, участвующих в развитии парадоксального сна, в подавлении эпилептоидных разрядов и генерализованных эпилептических припадков.

О роли парадоксального сна в механизме прекращения эпилептических припадков указывает В. М. Окуджава (1966).

ЛИТЕРАТУРА

- Крайндлер А., Кригель Э., Стойка И.—Детская эпилепсия, 1966.
Окуджава В. М.—Автореферат докторской диссертации, 1966.
Пенфильд У., Джаспер Г.—Эпилепсия и функциональная анатомия мозга человека, 1958, 385.

Ратнер Я. А.—Невропатология, психиатрия и психогигиена. 1935, т. 4, в. 9—10.

Сараджишвили П. М.—В сб.: Современное состояние основных разделов невропатологии, 1961, 147.

Christian W.—Nervenarzt, 1961, 32, 6, 267.

Cadilhac, Passouant—EEG Clin. Neurophysiol., 1964, v. 17, p. 441.

Davis H., Loomis A. L.—J. Neurophysiol., 1938, 1; 1, 24—38.

Fuster B.—EEG Clin. Neurophysiol., 1953, p. 108.

Gibbs L., Gibbs F. A.—Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. Proc., 1947, 26, p. 366.

Jouvet M.—In. The Nature of Sleep. 1961, 188—208.

Jovanovic U. S.—Nervenarzt, 1966, 37, 7, p. 292.

Kleitman N., Aserinsky F.—Science, 1953, 118, 273.

Tissot R.—Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss., 1965, 21, N162, p. 23.

Poligraphic registration of the physiological indices of the sleep in patients suffering from sleep-epilepsy as an adequate method of research

A. M. Pleshko

Uninterrupted poligraphic records of physiological indices are the most adequate and objective method of study during the night sleep by the patient suffering from sleep epilepsy. It permits in measuring the depth of sleep, sequence of approach on its cycles, relationships between separate stage inside the such cycle. The stated method helps in wealing the correlations of slow and rapid sleep, regularity of their approach, their role in epileptiformic activity by sleep-epilepsy.

ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОГЕННОГО СЕРЕБРА В ЭПИЛЕПТОГЕННОМ ОЧАГЕ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

М. А. СЕЗЕМАН
(Москва)

В последнее время появились работы об увеличении эндогенного серебра в сером веществе мозга людей, больных эпилепсией, и в мозге животных при экспериментальных судорогах. При исследовании методом спектрального анализа (Л. М. Дондыш, 1964; В. А. Дельва, 1965) особенно резкое увеличение серебра в сравнении с нормой обнаруживается у больных, погибших во время эпилептического статуса. Будучи очень чувствительным, метод спектрального анализа не может, однако, указать точную локализацию серебра в клеточных структурах мозга. В то же время известно, что ионы серебра ингибируют некоторые ферменты (Диксон, Уэбб, 1966). Г. Н. Миротворская (1969) исследовала локализацию серебра в головном мозгу белых крыс как в норме, так и в различных фазах экспериментального судорожного припадка. Она обнаружила, что у крыс серебро локализуется в нейронах всех отделов головного мозга, причем микроэлемент содержится в ядрах, иногда в цитоплазме нейронов, но никогда не обнаруживается в глии.

Изучение роли ионов серебра в норме и, особенно, в патологии у человека представляет большой интерес. Известно, что данный металл сильно снижает судорожный порог животных (Л. М. Дондыш, Н. Б. Полякова, 1965).

В настоящей работе исследовались эпилептогенные очаги, сензомоторной области коры мозга, удаленные хирургическим путем. Операции проводились в Ленинградском нейрохирургическом институте им. А. Л. Поленова. Верификация эпилептогенного очага проводилась электрокортикографией на операционном столе.

В качестве контроля брались те же участки мозга практически здоровых людей, погибших во время несчастных случаев.

Исследовано 15 эпилептогенных очагов, взятых у больных в возрасте от 15 до 35 лет. У семерых больных эпилепсия возникла после воспалительных процессов мозга (менингоэнцефалит, арахноидит и т. д.). У других восьми человек болезнь развивалась вследствие черепно-мозговой травмы. Операции подверглись 11 мужчин и 4 женщины. Все больные страдали большими припадками, у одного больного наблюдались эпилептические статусы. У шести больных припадкам предшествовала аура, которая обычно начиналась с общей слабости, тошноты и звона в ушах. Длительность заболевания была от 1 до 17 лет.

Исследуемые очаги были взяты из левого полушария головного мозга, из различных отделов передней центральной извилины.

Материал после фиксации в кислом формалине, окрашивали по методу Окамото пара-диметилбензилиденроданином, который в кислой среде с ионами серебра образует нерастворимые соли последнего, имеющие розовато-фиолетовый цвет. Металл вытесняет ион водорода в иминовой группе реактива (Пирс, 1962).

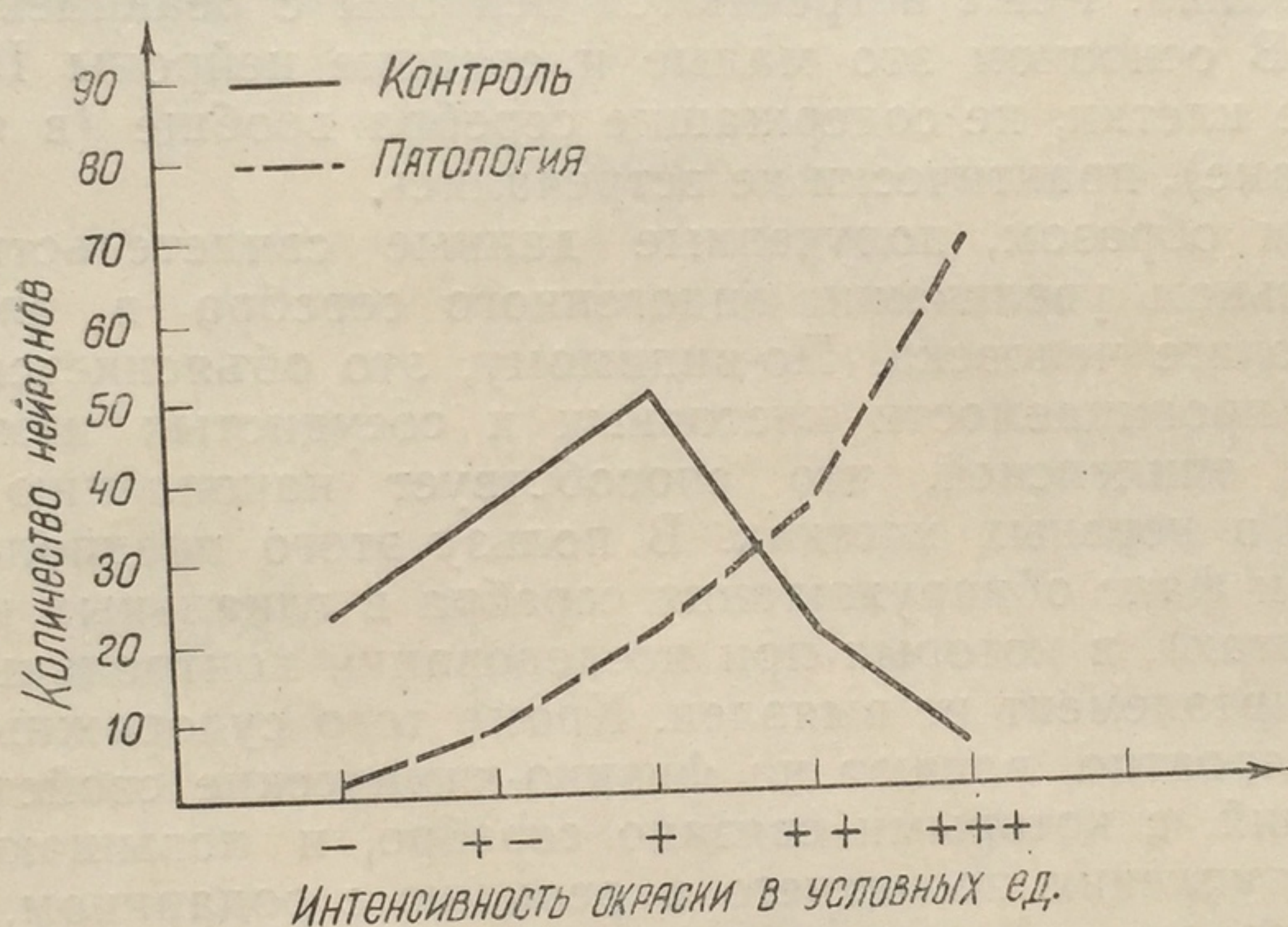
Приготовляли насыщенный раствор роданина: 0,2 г/п-диметилбензилиденроданина растворяли в 100 мл 10% этанола, содержащего 0,1% азотной кислоты. Срезы толщиной 20 μ , изготовленные на замораживающем микротоме, помещали в смесь (3,5 мл насыщенного раствора реактива, 3 мл 1/п азотной кислоты и 93,5 мл дистиллированной воды) на сутки при температуре 37° С. Контрольные срезы обрабатывали 1% раствором бромистого калия, который, вытесняя серебро из соединения с роданином, полностью снимает окраску (Глик, 1950).

Для контроля иссекались участки из прецентральной области левого полушария головного мозга. Исследовались поля 4 и 6. Цитоархитектоника поля 4 характеризуется широкими III и VI слоями. Слои III и V делятся на три подслоя. Характерно присутствие в V слое гигантских бецовских клеток; в поле 6 зернистый слой (II) выражен еще слабее, чем в поле 4. Клетки-зерна в IV слое отсутствуют или их очень мало; основное отличие 6 поля от 4 поля, главным образом, заключается в отсутствии бецовских клеток в V слое (П. Е. Снесарев, 1950).

Эндогенное серебро в контрольных случаях выявлялось, в основном, в нейронах III и V слоев. Степень содержания серебра определялась визуально по интенсивности окраски.

Для удобства мы ввели условные обозначения различной интенсивности реакции на серебро в нейронах: (—) — серебра в ядрах не содержится совсем, (—+) — бледное окрашивание ядра, (+) — ядро окрашено более интенсивно в красноватый цвет, (++) — ядро окрашено сильно, (+++) — цитоплазма и ядро сильно окрашены.

Интенсивность реакции на серебро в нейронах сензорной области коры в эпилептогенном очаге и норме у человека



Мы просчитали по 100 клеток как в контрольных случаях, так и в эпилептогенных очагах.

В наибольшем количестве нейронов наблюдалась реакция (+). Нейроны с реакцией на серебро, обозначенной (+++) были единичны. Нервные клетки, не окрашенные совсем, составляли примерно около 20%, а нейроны с бледно-окрашенным ядром составляли 22—27% от общего числа просчитанных клеток. Наиболее часто встречающиеся нейроны с красновато-окрашенным ядром (+) и нейроны с ядром, окрашенным более ярко (++), в основном принадлежали гигантским безцовским клеткам V слоя и большим нейронам III слоя. В глии в контрольных случаях серебро не выявлялось совсем. Так же, как и у экспериментальных животных

(Г. Н. Миротворская, 1969), у человека была замечена прямая зависимость между величиной нейрона и содержанием эндогенного серебра. Проведена статистическая обработка полученных данных с вычислением средней арифметической, среднего квадратичного отклонения и средней ошибки среднего арифметического.

При исследовании сензо-моторной зоны коры в эпилептогенном очаге обнаружено, что серебро преимущественно локализуется в нейронах, хотя некоторое его количество обнаруживается и в глиальных клетках. В нейронах III и V слоев коры ядро и перинуклеарное пространство цитоплазмы окрашены, в основном, очень сильно, остальная часть цитоплазмы окрашена более бледно, хотя реакция на серебро в ней также отчетлива. Реже встречаются нейроны с реакцией (+) и (+—). В основном это малые и средние нейроны III слоя. Нервные клетки, не содержащие серебра вообще (в ядрах и цитоплазме), практически не встречались.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном увеличении эндогенного серебра в эпилептогенном очаге человека. По-видимому, это объясняется повышением проницаемости клеточных и сосудистых мембран у больных эпилепсией, что способствует накоплению ионов металла в нервных клетках. В пользу этого предположения говорит и факт обнаруживания серебра в глиальных клетках (астроцитах), в которых при исследовании контрольных случаев микроэлемент не выявлен. Кроме того судорожные припадки, вероятно, влияют на физико-химические свойства тех соединений, с которыми связано серебро, и повышают легкость вступления последнего в реакцию с роданином. Наши данные согласуются с результатами количественной оценки эмиссионной спектрографии, где было показано увеличение серебра в 15 раз в эпилептогенных очагах человека по сравнению с контрольными случаями.

ЛИТЕРАТУРА

- Глик Д.— Методика гисто- и цитохимии. М., 1950.
Дондыш Л. М.— Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1964, 2, 86.
Дондыш Л. М., Полякова Н. Б.— В сб.: Вопросы психоневрологии, 1965, 288.
Диксон М. и Уэбб Э.— Ферменты, 1966.
Дельва В. А.— Автореферат диссертации. Киев, 1965.
Миротворская Г. Н.— В данном сборнике.
Пирс Э.— Гистохимия, 1962.

Снесарев П. Е.—Теоретические основы патологической анатомии психических болезней, 1950.

Федотов Д. Д., Дондыш Л. М.—Проблемы психиатрии. М., 1964, 274.

Histochemical indication of endogenic silver in epileptogenic focus in epileptic patients

M. A. Sezeman

Histochemical study of 15 epileptogenic foci indicated the considerable increase of endogenic silver by comparison with its content of practically healthy men's those cerebral areas. Endogenic silver in human brain localizes mainly in neurons, but some of it is indicated in glial cells. There is directly proportional dependence in cortical epileptic foci between neuronal size and the content of endogenic silver here.

ИЗМЕНЕНИЯ В ОБМЕНЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКАХ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Ф. Р. ВУЛЬ
(Донецк)

В сложной цепи патогенетических механизмов судорожных припадков у больных эпилепсией немаловажная роль отводится ферментативным и нейрогормональным нарушениям. А. Крейндлер (1960) придает большое значение и сдвигам в минеральном обмене, связывая их с изменениями в процессах синаптических передач. Участие микроэлементов в деятельности ферментов и гормонов в организме человека является установленным фактом, сами же макро- и микроэлементы составляют минеральный обмен. Перераспределение микроэлементов между тканями следует рассматривать как результат выхода их из содержащихся в тканях органических комплексов, перехода в кровь, лимфу, ликвор и последующего включения в обмен той или иной тканью — соответственно изменившимся ее физико-химическим свойствам и физиологическому состоянию (Г. А. Бабенко, 1965).

В. А. Дельва (1958, 1965, 1968), С. Д. Расин и М. С. Расин (1964), М. М. Ищенко (1962), Канелес с сотрудниками (1964), Эскобар и Ниетто (1957), О'Рейлли (1961), Л. М. Дондыш (1965), Д. Д. Федотов и Л. М. Дондыш (1964) и др. установили нарушения в обмене марганца, меди, серебра и других микроэлементов в мозгу, крови и спинно-мозговой жидкости у больных эпилепсией на различных этапах обследования (межпароксизмальные периоды, статусы, припадки).

В течение трех лет нами производились исследования крови, мочи и спинно-мозговой жидкости у больных эпилепсией. Количество обследованных составило 92 человека.

(кровь и моча) и 46 человек (ликвор). Все больные страдали развернутыми судорожными припадками с частотой от 1—2 в год до 1—4 в день. Частота припадков не зависела от давности заболевания, пола и возраста. С точки зрения нозологической были представлены больные, страдающие остаточными явлениями перенесенной нейроинфекции (эпилептиформный синдром), остаточными явлениями перенесенной черепно-мозговой травмы (эпилептиформный синдром), так называемой «генуинной» эпилепсией, олигофрены с судорожными припадками, у двух больных было диагностировано сифилитическое поражение мозга. У всех больных были выражены интеллектуально-мнестические расстройства.

Точная клиническая картина развернутого судорожного припадка и его однотипность являются наиболее специфическими для эпилептического процесса — независимо от этиологии. Наши исследования проводились как в межпароксизмальные периоды, так и непосредственно перед или после судорожных припадков (или близко к нему). Люмбальные пункции производились по показаниям с лечебной и диагностической целью. Кровь бралась из локтевой вены, в межпароксизмальном периоде в одно и то же время. К пробам мочи периода припадка, учитывая невозможность реабсорбции, мы относили первую порцию после припадка.

Контрольную группу составили 30 (кровь) и 25 (моча) практически здоровых людей. Контрольную группу по ликвору составили 26 человек: 3 больных психопатией, 2 больных неврозом, 6 больных, находящихся в трудпсихколони в связи с олигофренией в степени умеренно выраженной дебильности, 15 — с легкой степенью дебильности без каких-либо соматических или неврологических расстройств.

Определение количественного содержания микроэлементов в исследуемых пробах производилось методом эмиссионного спектрального анализа на приборах ИСП-22 и ИСП-28 с предварительным озолением проб и последующей фотометрией спектрограмм на приборе МФ-2. Всего произведено 1952 определения марганца, кремния, алюминия, титана, меди и серебра в крови, 1410 — в моче и 1099 — в спинно-мозговой жидкости. Результаты исследований подвергнуты вариационно-статистической обработке и приведены в следующих таблицах.

Как видно из приведенных данных, имеются определенные и достоверные различия между уровнями ряда микроэлементов у больных с судорожным синдромом и у здоровых

Таблица 1

КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ
С СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ
(в мг% на золу)

Микроэлементы	Больные с судорожными припадками		Контрольная группа (3)
	Припадок (1)	Вне припадка (2)	
Марганец	$1,2 \pm 0,055$ $P_{1-2} < 0,001$	$0,9 \pm 0,031$ $P_{1-3} < 0,001$	$2,2 \pm 0,20$ $P_{2-3} < 0,001$
Кремний	$68,0 \pm 3,0$ $P_{1-2} < 0,001$	$61,6 \pm 4,5$ $P_{1-3} < 0,001$	$52,0 \pm 7,1$ $0,1 < P_{2-3} < 0,2$
Алюминий	$23,0 \pm 1,72$ $P_{1-2} < 0,001$	$15,0 \pm 1,52$ $P_{1-3} < 0,001$	$38,0 \pm 4,0$ $0,1 < P_{2-3} < 0,2$
Титан	$8,1 \pm 0,34$ $P_{1-2} < 0,001$	$6,3 \pm 0,37$ $P_{1-3} < 0,001$	$16,7 \pm 1,54$ $P_{2-3} < 0,001$
Медь	$5,7 \pm 0,27$ $0,001 < P_{1-2} < 0,01$	$7,3 \pm 0,44$ $P_{1-3} < 0,001$	$16,6 \pm 1,85$ $P_{2-3} < 0,001$
Серебро	$0,011 \pm 0,0005$ $P_{1-2} < 0,002$	$0,0058 \pm 0,0005$ $P_{1-3} < 0,001$	$0,075 \pm 0,012$ $P_{2-3} < 0,001$

Таблица 2

КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МОЧЕ БОЛЬНЫХ
С СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ
(в мг% на золу)

Микроэлементы	Больные с судорожными припадками		Контрольная группа (3)
	Припадок (1)	Вне припадка (2)	
Марганец	$0,75 \pm 0,04$ $P_{1-2} < 0,001$	$1,00 \pm 0,06$ $0,2 < P_{1-3} < 0,5$	$0,69 \pm 0,05$ $P_{2-3} < 0,001$
Кремний	$240,0 \pm 9,7$ $0,2 < P_{1-2} < 0,5$	$340,0 \pm 21,7$ $0,02 < P_{1-3} < 0,05$	$380,0 \pm 18,0$ $0,2 < P_{2-3} < 0,5$
Алюминий	$23,0 \pm 0,92$ $0,001 < P_{1-2} < 0,01$	$14,0 \pm 1,06$ $0,001 < P_{1-3} < 0,01$	$16,0 \pm 1,06$ $P_{2-3} < 0,001$
Титан	$6,5 \pm 0,03$ $0,001 < P_{1-2} < 0,01$	$7,3 \pm 0,037$ $P_{1-3} < 0,001$	$5,2 \pm 0,02$ $P_{2-3} < 0,001$
Медь	$4,9 \pm 0,03$ $P_{1-2} < 0,001$	$3,1 \pm 0,02$ $P_{1-3} < 0,001$	$6,2 \pm 0,19$ $P_{2-3} < 0,001$
Серебро	$0,066 \pm 0,004$ $0,001 < P_{1-2} < 0,01$	$0,048 \pm 0,004$ $P_{1-3} < 0,001$	$0,104 \pm 0,006$ $P_{2-3} < 0,001$

Таблица 3

КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СПИННО-МОЗГОВОЙ
ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ
(в мг% на золу)

Микроэлементы	Больные с судорожными припадками		Контрольная группа (3)
	Припадок (1)	Вне припадка (2)	
Марганец	$1,50 \pm 0,09$ $0,05 < P_{1-2} < 0,1$	$1,27 \pm 0,07$ $P_{1-3} < 0,001$	$0,61 \pm 0,05$ $P_{2-3} < 0,001$
Кремний	$7,2 \pm 0,56$ $0,2 < P_{1-2} < 0,5$	$6,4 \pm 0,50$ $P_{1-3} < 0,001$	$3,5 \pm 0,40$ $P_{2-3} < 0,001$
Алюминий	$6,6 \pm 0,71$ $0,2 < P_{1-2} < 0,5$	$7,3 \pm 0,72$ $P_{1-3} > 0,5$	$6,4 \pm 0,82$ $0,2 < P_{2-3} < 0,5$
Титан	$2,9 \pm 0,17$ $0,01 < P_{1-2} < 0,02$	$2,3 \pm 0,13$ $P_{1-3} < 0,001$	$1,4 \pm 0,08$ $P_{2-3} < 0,001$
Медь	$2,2 \pm 0,17$ $0,001 < P_{1-2} < 0,01$	$1,55 \pm 0,09$ $P_{1-3} < 0,001$	$0,65 \pm 0,05$ $P_{2-3} < 0,001$
Серебро	$0,079 \pm 0,008$ $0,001 < P_{1-2} < 0,01$	$0,046 \pm 0,003$ $P_{1-3} < 0,001$	$0,019 \pm 0,0017$ $P_{2-3} < 0,001$

людей. Сам эпилептический припадок также сопровождается заметным перераспределением микроэлементов. Следует отметить также, что показатели величин концентраций микроэлементов имеют наибольшую амплитуду колебаний в группах больных в межпароксизмальном периоде.

Динамика концентраций микроэлементов в исследованных жидких средах имеет ряд закономерностей. В крови эта закономерность проявляется в падении уровня концентраций марганца, алюминия, титана, меди и серебра у больных в межпароксизмальном периоде (соответственно в 2,4; 2,5; 2,7; 2,3 и 12,9 раза по сравнению со здоровыми). В периоды судорожных пароксизмов для марганца, алюминия, титана и серебра характерна тенденция к повышению величин концентраций, не доходящих, однако, до среднеарифметических цифр в контрольной группе. Содержание меди во время судорожного припадка еще более снижается. Различия между уровнями кремния в крови в группе больных в межпароксизмальном периоде по сравнению со здоровыми недостоверны. Вместе с тем можно отметить, что в динамике этого микроэлемента, обладающего металлоидными свойствами, вы-

ражены противоположные микроэлементам-металлам качества: как в межпароксизмальном периоде, так и во время судорожного приступа уровни концентраций стремятся к повышению.

Изменения средних статистических величин концентраций микроэлементов в моче имеют также различные «векторы». Так, для марганца характерно увеличение выделения с мочой (в крови же, как указывалось, содержание падало), для кремния изменения незакономерны, содержание алюминия в моче нарастает во время припадка, а выделение титана почками максимально у больных в межприступном периоде. Изменения в моче для меди и серебра имеют сходную направленность: снижение экскреции у больных, наиболее выражено в периоды относительного нейрофизиологического и биохимического спокойствия.

В спинно-мозговой жидкости концентрации исследованных микроэлементов также закономерно изменяются. Эти закономерности состоят в статистически достоверных увеличениях уровней концентраций марганца, кремния, титана, меди и серебра как в межпароксизмальные периоды, так и — максимально — в периоды судорожных разрядов-припадков (от 2,1 до 4,2 раза по сравнению с контрольной группой).

Отмеченное нами увеличение концентраций ряда микроэлементов в спинно-мозговой жидкости протекает, по данным В. А. Дельва и др. авторов, со снижением их уровней в ткани мозга. Учитывая связь микроэлементов с медиаторным, гормональным, аминокислотным, витаминным обменом, можно думать, что обеднение ткани мозга микроэлементами и повышенная диссоциация их в ликвор связаны с распадом металлобелковых комплексов. Судорожный разряд ведет к усилению этой диссоциации. Значительное повышение серебра в ткани мозга больных эпилепсией, отмеченное рядом авторов, также сопровождается повышенной диссоциацией элемента в ликвор.

Изменения в количественном составе микроэлементов в жидких средах отражает нейрофизиологическую и биохимическую дисфункцию при эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

- Бабенко Г. А. — Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. Киев, 1965.
Дельва В. А. — Сб.: Применение микроэлементов в сельском хозяйстве и медицине. Баку, 1958, 589.

Дельва В. А.—Содержание и топография некоторых микроэлементов в головном мозгу в норме и патологии. Автореферат докторской диссертации. Киев, 1965.

Дельва В. А. В кн.: Клиника и лечение эпилепсии. Киев, 1968, 95.

Дондыш Л. М.—О распределении серебра в веществе головного мозга при эпилепсии. Автореферат кандидатской диссертации М., 1965.

Ищенко М. М.—Содержание меди и марганца в спинно-мозговой жидкости при оболочечных и некоторых очаговых заболеваниях головного мозга у детей. Автореферат кандидатской диссертации. Донецк, 1962.

Крейндлер А.—Эпилепсия. М., 1960.

Расин С. Д., Расин М. С.—Физиологический журнал, УССР, 1964, 10, 6, 813.

Федотов Д. Д., Дондыш Л. М.—В кн.: Проблемы психиатрии. Л., 1964, 277.

Changes in metabolism of microelements during convulsive paroxysms in epileptic patients

F. R. Wul

At present work were listed some results of spectrochemical investigations, of blood, urine, liquor in epileptics. The quantitative structure of microelements (manganese, silicon, aluminium, titan, copper and silver) was studied in the periods of patients' relative well-being and in the periods drawing nearer to the seizure (shortly before and beginning immediately after the seizure).

The studies showed that the changes in blood, urine and liquor were significant, for the blood and liquor was characterized the contrary trend of changes (deficiency in blood, increase of concentrations in liquor).

ЭКСКРЕЦИЯ АДРЕНАЛИНА, НОРАДРЕНАЛИНА, ДОФАМИНА, ДОФА И ВАНИЛИЛМИНДАЛЬНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ

Э. Ю. МИСИОНЖНИК
(Москва)

Несмотря на отсутствие единого мнения по вопросу о нозологической принадлежности «алкогольной эпилепсии» все авторы не подвергают сомнению отчетливо выступающую зависимость судорожных проявлений и алкоголизма.

Ряд авторов придерживается той точки зрения, что судорожные припадки чаще возникают в период абстиненции, но они возможны и в период алкогольного опьянения, а в далеко зашедших случаях хронического алкоголизма и вне употребления алкоголя (С. Г. Жислин, 1938; И. В. Стрельчук, 1966; А. А. Портнов, 1962; В. М. Банщиков, Ц. П. Короленко, 1968 и др.). Виктор и Броуш (1967) утверждают, что судорожные припадки алкогольного генеза, как правило, возникают во время абстиненции. Работы Исбелла с сотрудниками (1955), Мак Квайри и Фингла (1958) и других в значительной мере подтверждают это положение.

Таким образом, наибольшая частота проявления эпилептиформных припадков при хроническом алкоголизме приходится на период алкогольной абстиненции.

В клинических исследованиях больных хроническим алкоголизмом, проводившихся в различные периоды времени, отмечается нарушение функций симпатического отдела вегетативной нервной системы, особенно выраженное при алкогольной абстиненции (С. Г. Жислин, 1935; И. В. Стрельчук, 1956; Флитвуд, Дитгельм, 1951; Хоффер и Осмонд, 1959; Смит, 1959; Р. Х. Вельшикаев, 1967; Б. М. Сегал, 1961, 1967 и др.).

Появление в последнее время биохимических методик, позволяющих изучать деятельность симпато-адреналовой системы по изменениям в обмене катехоламинов, открыло возможности более объективной ее оценки. В работах по алкоголизму с изучением обмена катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина, дофа) и их метаболитов, были подтверждены данные многочисленных клинических наблюдений, проведенных ранее. Однако мы не нашли литературных данных о подобных работах, проводившихся у больных хроническим алкоголизмом с судорожным синдромом на фоне абстиненции. В этой связи мы считали целесообразным провести изучение экскреции адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), дофа (Д) и их метаболита — ванилилминдальной кислоты (ВМК), а также исследовать содержание адреналина и норадреналина в крови у такого контингента больных. Мы исходили из того, что появление судорожного синдрома на фоне внезапного лишения алкоголя, является отражением того крайне неблагоприятного состояния центральной нервной системы, когда дисфункция высших вегетативных центров достигает своего максимума. Изучение при этом обмена катехоламинов по их содержанию в крови, а также по выделению с мочой, как нам представляется, поможет пролить некоторый свет на функциональное состояние симпато-адреналовой системы и даст возможность лучше понять патогенетические механизмы, лежащие в основе этого состояния.

Состав больных и методики исследования

Мы исследовали 20 мужчин с хроническим алкоголизмом, у которых в период абстиненции наблюдались судорожные припадки.

Больные были в возрасте от 25 до 43 лет. У большинства из них давность заболевания хроническим алкоголизмом колебалась от 2 месяцев до 10 лет. У части больных (4 человека) давность заболевания составляла 11—17 лет.

Большинство больных (13 человек) страдали судорожными припадками от 5 месяцев до 23 лет. Чаще всего этот интервал был от 5 месяцев и до 5 лет. Припадки появлялись всегда во время абстиненции. В 7 случаях судорожные проявления наблюдались впервые.

У 4 больных вскоре после припадков отмечалось состояние оглушения с последующим развитием делирия. Связь

припадков с травмой головы с анамнезе удалось установить у 4 человек.

Почти у всех больных (19 человек) в прошлом имели место тяжелые соматические заболевания, хирургические операции, травмы головы.

Больные исследовались в различные дни абстиненции. Большинство (13 человек) исследованы на 2—7 день, остальные на 8—12 день.

Обследование после судорожного припадка проводилось у большинства больных (17 человек) на 2—8 день.

У больных определялась в суточной моче экскреция адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), дофа (Д) и ванилилминдальной кислоты (ВМК). А и НА в крови параллельно с указанными исследованиями определялся у 17 человек.

Исследование экскреции А, НА, ДА и Д в моче проводилось по методике Э. Ш. Матлиной с соавторами (1965), ВМК—определялось по методике В. В. Меншикова и Т. Д. Большаковой (1963), А и НА крови—по методике Э. Ш. Матлиной (1965). Полученные результаты сравнивались с группой больных (54 человека) хроническим алкоголизмом, исследованных ранее также в состоянии абстиненции, но без судорожных проявлений.

Все больные и группа, взятая для сравнения, находились на обычной больничной диете в условиях психиатрического стационара. Исследование больных проводилось обычно до лечения.

Припадки, как правило, возникали в связи со злоупотреблением алкоголем в период абстиненции, чаще всего в день прекращения употребления алкоголя или же в течение последующих двух суток. Такая закономерность отмечена в 14 случаях. По своему характеру это были эпилептиформные припадки по типу больших судорожных припадков с потерей сознания, с прикусом языка, с тонической и клонической фазой и последующей амнезией.

Результаты

Проведенные исследования показывают, что у больных с судорожным синдромом на фоне алкогольной абстиненции отмечается снижение содержания НА, Д и ВМК в суточной моче по сравнению с группой больных в алкогольной абстиненции без судорожных проявлений (НА $p < 0,001$; Д $p < 0,01$; ВМК $p < 0,001$) — таблица 1.

Таблица 1

ЭКСКРЕЦИЯ А, НА, ДА, Д и ВМК У БОЛЬНЫХ С СУДОРОЖНЫМ
СИНДРОМОМ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ

Группа исследованных		М о ч а			К р о в ь			
		А	НА	ДА	Д	ВМК	А	ДА
		мкг/24 часа			мг/24 часа мкг/л			
1. Алкогольная абстиненция с судорожным синдромом	п м п	19 8,3 $\pm 0,57$	19 14,4 $\pm 1,16$	19 205,2 $\pm 25,19$	19 23,1 $\pm 2,47$	16 2,9 $\pm 0,27$	17 0,58 $\pm 0,11$	17 0,32 $\pm 0,28$
2. Алкогольная абстиненция без судорожных проявлений	п м п	54 8,6 $\pm 0,47$	54 22,1 $\pm 1,34$	30 200,5 $\pm 19,0$	30 36,8 $\pm 3,35$	11 5,9 $\pm 0,63$	11 1,32 $\pm 0,22$	11 0,66 $\pm 0,30$
I : II	р	—	$< 0,001$	—	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	—

В экскреции А и ДА заметных изменений не наблюдалось. Исследование содержания А и НА в крови обнаруживало снижение более чем в два раза по сравнению с таким же контингентом больных, но без припадков ($A\ p < 0,001$).

Придавая большое значение судорожному припадку, как фактору, оказывающему сверхсильное воздействие на всю нервную систему и в частности на симпато-адреналовую систему, мы рассмотрели экскрецию А, НА, ДА и Д в зависимости от давности припадка к моменту исследования (таблица 2).

Таблица 2

ЭКСКРЕЦИЯ А, НА, ДА и Д В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ
ПРОШЕДШЕГО ПОСЛЕ ПОСЛЕДНЕГО ПРИПАДКА
К МОМЕНТУ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы исследованных больных		А	НА	ДА	Д
		мкг/24 часа			
1. На 2 — 4 день после послед- него судорож- ного припадка	п	10	10	10	10
	$M \pm m$	$10,1 \pm 1,4$	$15,9 \pm 1,5$	$180,3 \pm 29,9$	$23,6 \pm 3,3$
2. На 5—12 день и позже после последнего су- дорожного при- падка	п	9	9	9	9
	$M \pm m$	$6,3 \pm 0,6$	$15,3 \pm 2,4$	$248,8 \pm 78,9$	$22,5 \pm 2,6$
I : II	p	$< 0,05$	—	—	—

Как видно из таблицы по мере увеличения времени, прошедшего после припадка, снижается экскреция А ($p < 0,05$) и увеличивается экскреция ДА.

Изменения исследуемых показателей в зависимости от дня абстиненции без учета времени, прошедшего после судорожного припадка, представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы имеется прямая зависимость между днем абстиненции и уровнем экскреции ДА и обратная — с уровнем суточной экскреции НА.

Изменение экскреции А находится в такой же зависимости, как и НА, но значительно менее выраженное.

Таблица 3

ЭКСКРЕЦИЯ А, НА, ДА и Д у БОЛЬНЫХ в ПЕРИОД АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ с СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ в ЗАВИСИМОСТИ от ДНЯ АБСТИНЕНЦИИ к МОМЕНТУ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Группы обследованных больных		А	НА	ДА	Д
		мкг/24 часа			
1. Больные с судорожным синдромом на 2—5 день абстиненции	п М±м	7 9,0±2,0	7 16,4±1,34	7 121,7±19,9	7 19,4±2,62
2. Больные с судорожным синдромом на 7—13 и более день абстиненции	п М±м	12 7,9±0,73	12 10,9±1,95	12 265,8±58,0	12 25,3±2,39
I : II		—	p<0,05	p=0,05	—

Таким образом, рассматривая влияние на величину экскреции А, НА, ДА и Д двух факторов алкогольной абстиненции и судорожных припадков, создается впечатление, что увеличение времени от последнего припадка до начала обследования чаще сопровождается снижением экскреции А.

Увеличение времени от последнего злоупотребления алкоголем до периода обследования в большей мере сопровождается снижением экскреции НА и увеличением ДА. На экскрецию Д давность припадка и день абстиненции к моменту обследования заметного влияния не оказывают.

При рассмотрении исследуемых показателей по отдельным больным снижение А и увеличение ДА чаще можно было отметить у больных, у которых после последнего абзуса прошло 7 и более дней.

В психическом состоянии у большинства больных преобладали явления сниженного настроения, временами с элементами страха и тревоги на фоне астении. У отдельных больных наблюдался тремор конечностей.

Следует отметить, что снижение НА и Д во всей рассматриваемой группе больных по сравнению с больными в абстиненции без припадков, было ниже чем у здоровых.

Снижение экскреции А с увеличением времени от припадка до момента исследования также оказалось на более низком уровне, чем у здоровых.

Обсуждение

Как видно из результатов исследований при алкогольной абстиненции с судорожным синдромом можно отметить снижение выделения НА и Д. Снижение НА мы склонны рассматривать как проявление угнетения или даже некоторого истощения медиаторного звена симпатoadреналовой системы. Уменьшение Д, являющегося предшественником катехоламинов, может характеризовать подавление биосинтеза новых биогенных аминов. Снижение ВМК в моче наших больных возможно связано с угнетением ферментативной активности МАО и КОМТФ, обеспечивающих как известно, инактивацию катехоламинов по пути окислительного дезаминирования и О-метилирования. Указанные изменения в экскреции НА, Д, ВМК с мочой, а также сдвиги в содержании А и НА в крови, по нашему мнению, могут отражать в определенной мере стабильность гомеостаза.

Таким образом, у больных с судорожным синдромом на фоне абстиненции мы имеем дело со значительными нарушениями гомеостаза, которые находятся, вероятно, в причинно-следственных отношениях с судорожными проявлениями.

Соматическое неблагополучие в результате перенесенных в прошлом травм головы, хирургических операций и различных заболеваний способствует нарушению постоянства внутренней среды организма.

Высказанные нами соображения в значительной части являются предположительными и требуют дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

Баншиков В. М., Короленко Ц. П.—Алкоголизм и алкогольные психозы, М., 1968.

Вельшикаев Р. Х.—Клиника алкогольного абстинентного синдрома и динамика вегетативных нарушений при нем. Автореферат кандидатской диссертации. М., 1967.

Жислин С. Г.—Об алкогольных расстройствах. Клинические исследования, Воронеж, 1935.

Жислин С. Г.—Сб.: Проблемы теоретической и практической медицины. М., 1938, VIII.

Матлина Э. Ш., Киселева Э. М., Софиева И. Э.—В кн.: Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 1965, 25.

Матлина Э. Ш.—Там же, 84.

Меньшиков В. В., Большакова Т. Д. В кн.: Исследование функционального состояния коры надпочечников и симпато-адреналовой системы в клинике и эксперименте. Методика и аппаратура. М., 1963, 155.

Портнов А. А.—Алкоголизм, М., 1962.

Сегал Б. М.—Алкогольный абстинентный синдром и влечение к алкоголю. Кандидатская диссертация, М., 1961.

Сегал Б. М.—Алкоголизм, М., 1967.

Стерельчук И. В.—Клиника и лечение наркоманий. М., 1956, 346.

Стерельчук И. В.—Острая и хроническая интоксикация алкоголем. Изд. Медицина, М., 1966.

Fleetwood M. F., Diethelm O.—Amer. J. Psychiat., 1951, 108, 433.

Hoffer A., Osmond H.—Quart. J. Stud. Alcohol., 1959, 20, 750.

Isbell H., Fraser A., Wilker A., Bellewille R. E., Eisenman A. J.—Quart. J. Stud; Alcohol., 1955, 16, 1, 1.

McQuarrie D. G., Fingl E.—J. Pharmacol., 1958, 124, 264.

Smith C. M.—Ibid., 1959, 20, 292.

Victor M., Braush C.—Epilepsy, Fourth Series, 1967, 8, 1, 1.

Excretion of epinephrine, noradrenaline, dopamine, DOPA and vanililamygdalic acid during alcohol abstinence with convulsive syndrome

E. Y. Missionzhnik

It was studied 20 patients suffering from chronic alcoholism with convulsive syndrome during the abstinence. By 19 patients was detected the excretion of adrenaline, noradrenaline, dopamine, DOPA; by 16 patients was studied the excretion of vanililamygdalic acid; by 16 patients were detected adrenaline and noradrenaline in blood. It was determined significant decrease of noradrenaline, DOPA and vanililamygdalic acid in urine, and adrenaline and noradrenaline in blood in comparison with the group of patients with alcohol abstinence without the seizure.

The augmentation of time from last seizure to beginning the investigation was accompanied by decrease of noradrenaline excretion and increase of one dopamine.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНАМИНА СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВНЫЕ СУЛЬФИДРИЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Н. Б. ПОЛЯКОВА
(Москва)

Сульфгидрильные группы являются биологически активными элементами многих соединений, участвующих в важнейших процессах метаболизма, вмешательство в которые приводит к изменениям ряда биологических процессов и физиологических функций, в том числе и функционального состояния центральной нервной системы.

Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить наличие какой-то зависимости развития судорожных состояний от уровня активности сульфгидрильных групп в тканях головного мозга. Так, А. И. Краснова и К. И. Погодаев (1959) обнаружили значительное уменьшение цистеина и цистина в ткани мозга крыс после повторных судорожных припадков, вызванных электротоком. Гистохимическое исследование, проведенное нами ранее совместно с Г. Н. Миротворской, показало статистически достоверное снижение уровня сульфгидрильных групп в мозгу крыс при судорогах различной интенсивности и генеза (1968).

Возможно, что снижение активности тиоловых групп в какой-то степени предшествует и даже способствует возникновению или развитию судорожных состояний. В пользу последнего говорят данные В. П. Коханова (1965), обнаружившего снижение уровня SH-групп в сыворотке крови больных эпилепсией в предсудорожном состоянии.

В соответствии с этим в ряде экспериментов показано, что понижение активности сульфгидрильных групп различными способами у животных (хроническое введение колларгола в нетоксических дозах и аллоксана) приводит к снижению

судорожных порогов и к повышению судорожной активности при воздействии различными судорожными агентами (коразол, камфора, электрошок) (Л. М. Дондыш и Н. Б. Полякова, 1964; Д. Д. Федотов и др., 1968; Н. Б. Полякова и В. П. Коханов, 1968).

В противоположность этому, повышение активности сульфгидрильных групп, достигающееся введением соединений, содержащих активные тиоловые группы, понижает чувствительность организма к судорожным воздействиям. Последнее показано нами в совместных с В. П. Кохановым экспериментальных исследованиях (1968), в которых статистически достоверное уменьшение чувствительности к судорожному действию электрического тока, коразола, пикротоксина и аудиогенного раздражителя обнаружено у крыс и мышей после введения относительно невысоких доз унитиола и цистеина (2,5—40 мг/кг). Противосудорожный эффект достигал максимума через 2—3 часа после внутрибрюшинного введения этих препаратов и исчезал к концу 2—3 суток. Цистеин, содержащий в своей молекуле лишь одну тиоловую группу, в большинстве тестов обнаруживал более активное противосудорожное действие, чем унитиол, содержащий две сульфгидрильные группы. Эффективность препаратов повышалась при курсовом ежедневном введении их.

Данные этих экспериментов явились основанием для клинической апробации противосудорожной активности унитиола при эпилепсии, которая была проведена в клиниках нашего института. Исследование показало настолько высокую противосудорожную активность унитиола, что позволило рекомендовать данный препарат для широкого клинического применения с целью купирования эпилептических статусов, частых и серийных припадков развернутого характера. Унитиол оказался мало эффективным при малых припадках.

Эксперименты показали, что противосудорожное действие соединений, содержащих активные тиоловые группы, осуществляется через головной отдел центральной нервной системы, так как судорожное действие стрихнина, обаянное, главным образом, блокаде тормозных синапсов спинного мозга, под влиянием этих соединений практически не изменяется. Эти препараты в противосудорожной дозе обладают известными центральными М- и Н-холинолитическими действиями, так как они достоверно снижают явления центрального действия ареколина, никотина и прозерина (Н. Б. Полякова, В. П. Коханов, 1968).

В настоящей работе исследовалось влияние соединений, содержащих активные сульфгидрильные группы, на чувствительность центральных адренергических систем. Последняя определялась по изменению реакции животных на фенамин, возбуждающее действие которого, по современным представлениям, связано с его центральным адреномиметическим эффектом. Возбуждающее действие фенамина на центральную нервную систему оценивалось по его способности вызывать у крыс, так называемую, стереотипию.

Всего поставлено три серии опытов на крысах-самцах с исходным весом 100—130 г. Фенамин вводился внутрибрюшинно. В качестве соединений, повышающих активность сульфгидрильных групп, были использованы унитиол и цистеин: оба внутримышечно по 10 мг/кг — в дозе, оказывающей наиболее постоянный противосудорожный эффект.

Чувствительность к возбуждающему действию фенамина оценивалась по изменениям латентного периода, длительности и глубины стереотипии. Первые два показателя оценивались визуально по секундомеру, глубина фенаминовой стереотипии — по позе, которую принимает животное в этом состоянии. За первую степень стереотипии (+) принимали состояние, когда животное совершает характерные стереотипные движения при обычном положении тела, опираясь на все четыре конечности. При второй степени (++) — крыса принимает характерную позу на задних лапах, опираясь на хвост. При третьей степени (+++) — животное заваливается на спину или на бок и продолжает стереотипные движения лежа.

В первой серии опытов особенности стереотипии от фенамина в дозе 10 мг/кг определялись у трех групп крыс по 8 животных в каждой. Крысы первой группы служили контролем. Животные второй и третьей групп за 1 час до фенамина получали инъекции унитиола и цистеина. Суммарные данные этого опыта приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, введение крысам сульфгидрильных групп с препаратами унитиолом и цистеином за час до фенамина приводит к отчетливому сокращению латентного периода, увеличению длительности и глубины фенаминовой стереотипии. Последнее, кроме изменения позы, которую принимают животные в состоянии стереотипии, характеризуется тем, что ряд животных при этом наносят себе значительные повреждения (отгрызают фаланги пальцев на передних конечностях, обглаживают свои наружные половые органы, от-

Таблица 1

№№ групп крыс	Способ премедикации	Характеристика фенаминовой стереотипии				
		латентный период в минутах		длительность стереотипии в минутах		глубина стереотипии
		M \pm m	P	M \pm m	P	
1	Интактные	34 \pm 3,0		157 \pm 7,4		У всех ++
2	Унитиол	16 \pm 0,6	<0,001	201 \pm 8,4	<0,01	У пяти ++, у трех +++
3	Цистеин	13 \pm 1,3	<0,001	221 \pm 6,3	<0,001	У трех ++, у пяти +++

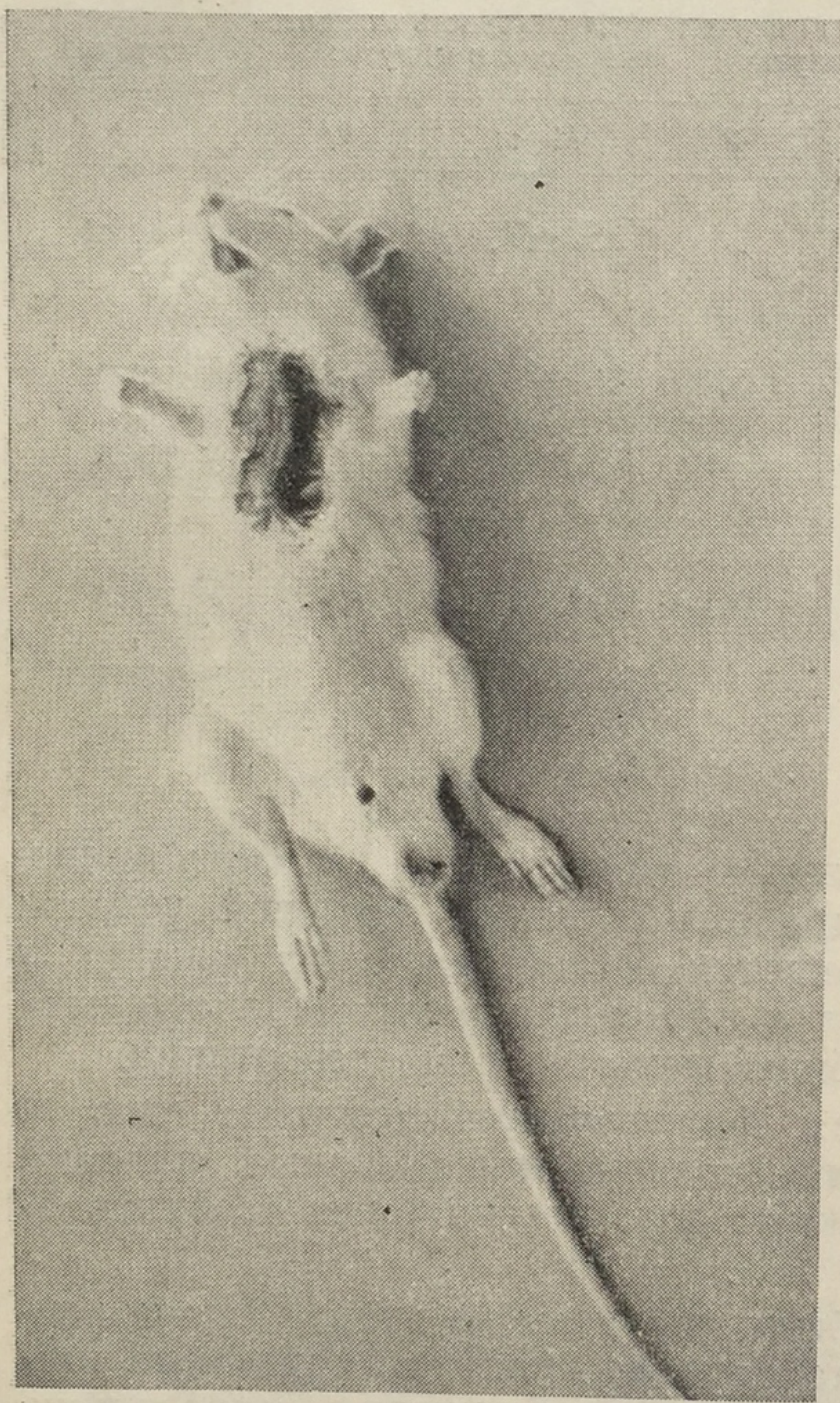
тягивают и обгрызают нижнюю губу и т. п.). На фото приведена крыса, которая содрала и сжевала большой участок кожи со своей грудной клетки. В последующих опытах у крыс, получавших унитиол и цистеин, зарегистрировано аналогичное увеличение глубины фенаминовой стереотипии.

Таким образом, первая серия опытов позволяет сделать вывод о том, что соединения, содержащие активные тиоловые группы, в противосудорожной дозе потенцируют возбуждающее действие фенамина.

Аналогичные данные были получены во второй серии опытов, которая показала, что подпороговая для интактных животных доза фенамина вызывает фенаминовую стереотипию почти у 70% крыс, получивших унитиол и цистеин. Данные контроля в этом опыте были получены на 12 животных, из которых при введении фенамина в дозе 3 мг/кг фенаминовая стереотипия не возникала ни у одного животного, а отмечались лишь явления двигательного возбуждения. Та же доза фенамина, введенная после унитиола и цистеина (шести животным каждый) обеспечила возникновение стереотипии у четырех крыс из каждой группы.

В третьей серии опытов мы имели целью выяснить, насколько длительно сохраняется повышенная чувствительность центральных адренергических систем у крыс после од-

нократного введения унитиола и цистеина. С этой целью стереотипия от фенамина 10 мг/кг исследовалась повторно у



Повреждения, нанесенные себе крысой в процессе фенаминовой стереотипии, на фоне цистеина.

двух групп крыс (первоначально по 13 животных в каждой) по следующей схеме:

1) за неделю до опыта на интактных животных; полученные при этом данные рассматривались как контрольные;

2) через неделю — интервал, который по данным литературы (Е. Л. Щелкунов, 1963) и собственным наблюдениям, обеспечивает полное восстановление чувствительности животных к фенамину, та же доза фенамина была введена через 2 часа после введения унитиола и цистеина; полученные в этом случае достоверные сокращения латентного периода, увеличение длительности и глубины стереотипии (вплоть до гибели четырех животных из 13, получивших цистеин) подтверждают данные предыдущих опытов о

повышении чувствительности крыс к возбуждающему действию фенамина под влиянием средств, содержащих активные тиоловые группы (таблица 2);

3) затем спустя еще 1, 2, 3 и 4 недели животным повторно вводилась та же доза фенамина вплоть до полного восстановления показателей чувствительности центральных адренергических систем до исходных величин.

Таблица 2

Последовательность введений фенамина	Характеристика фенаминовой стереотипии				глубина стереотипии	гибель при стереотипии
	длительность стереотипии в минутах		латентный период в минутах			
	$M \mp m$	P	$M \pm m$	P		

Первая группа

1. Интактные за неделю	$39 \pm 1,7$		$104 \pm 6,8$		у двух ++	нет
2. Через 2 часа после унитиола	$9 \pm 1,0$	$< 0,001$	$179 \pm 6,1$	$< 0,001$	у 11 ++	нет
3. Через 1 неделю после унитиола	$11 \pm 1,2$	$< 0,001$	$169 \pm 20,2$	$< 0,02$	у 6 ++	нет
4. Через 2 недели после унитиола	$28 \pm 4,0$	$< 0,05$	$111 \pm 17,6$	$> 0,5$	у 7 +++	нет
5. Через 3 недели после унитиола	$37 \pm 3,1$	$= 0,5$	$107 \pm 8,0$	$> 0,5$	у 10 ++	нет
6. Через 4 недели после унитиола	$40 \pm 1,2$	$> 0,5$	$106 \pm 7,8$	$> 0,5$	у 2 +++	нет
					у 12 ++	нет
					у 1 +++	нет
					у всех ++	нет
					у всех ++	нет

Вторая группа

1. Интактные за неделю	$39 \pm 2,4$		$96 \pm 6,9$		у всех ++	нет
2. Через 2 часа после цистеина	$10 \pm 0,8$	$< 0,001$	$164 \pm 8,6$	$< 0,001$	у 3 ++	4 крысы
3. Через 1 неделю после цистеина	$12 \pm 0,8$	$< 0,001$	182 ± 22	$< 0,01$	у 10 +++	нет
4. Через 2 недели после цистеина	$20 \pm 3,4$	$< 0,01$	$123 \pm 20,6$	$> 0,2$	у 6 ++	нет
5. Через 3 недели после цистеина	$27 \pm 5,0$	$> 0,05$	$104 \pm 9,1$	$> 0,5$	у 3 +++	нет
6. Через 4 недели после цистеина	$40 \pm 3,1$	$> 0,5$	$98 \pm 7,2$	$> 0,5$	у 7 ++	нет
					у 2 +++	нет
					у всех ++	нет
					у всех ++	нет

Из таблицы 2 явствует, что повышение чувствительности к возбуждающему действию фенамина, возникающее после введения унитиола и цистеина, продолжает достоверно выявляться в последующие 1—2 недели после однократного введения этих соединений. При этом, если действие унитиола практически уже не обнаруживается через 2 недели после его введения, то после введения цистеина, даже через 2 недели, чувствительность к фенамину остается отчетливо повышенной, о чем говорят как достоверно более короткий латентный период, так и несколько более глубокая степень выраженности фенаминовой стереотипии.

Большая длительность действия соединений, содержащих активные тиоловые группы, вряд ли может быть объяснена активностью целых молекул или диссоциированных активных сульфгидрильных групп этих препаратов, так как оба использовавшиеся нами препараты очень нестойкие. Более вероятно предположить, что активные тиоловые группы включаются в какие-то биологические системы, которые способствуют повышению чувствительности центральных адренергических систем.

Выявленный в работе факт в известной степени перекликается с данными Б. Н. Манухина (1968), показавшего роль сульфгидрильных групп в состоянии функциональной активности периферических адренергических систем. По представлению этого автора активный центр адренорецептора является сложным образованием и его способность вступать во взаимодействие с катехоламинами определяется несколькими функциональными группами, среди которых важная роль принадлежит тиоловой группе. Вещества, изменяющие количество или реактивность сульфгидрильных групп, способны усиливать или ослаблять интенсивность физиологической адренергической реакции, выступая как синергисты или антагонисты катехоламинов или адренергических продуктов их обмена.

Значительную длительность действия унитиола и цистеина можно объяснить тем, что под влиянием этих веществ происходит активизация эфферентного звена центральных адренергических рецепторов. Таким звеном наиболее вероятно считать изменение реактивности тиоловых групп низкомолекулярных соединений и ферментов, тем более, что подавляющее большинство ферментов, принимающих участие в основных энергетических процессах организма, относятся к тиоловым ферментам.

Аналогичные выводы были сделаны Б. Н. Манухиным в отношении мочевины, ряда гормонов, унитиола и цистеина, активирующих сульфгидрильные группы периферических адренорецепторов.

В свою очередь противосудорожная активность соединений, содержащих активные сульфгидрильные группы, может быть, хотя бы частично, объяснена их способностью сенсibilизировать центральные адренергические системы. Это согласуется с известным положением о том, что слабые и средние степени повышения активности центральных адренергических систем как при непосредственном или рефлекторном раздражении их электротоком, так и при воздействии центральных адреномиметических средств (фенилалкиламинов, ингибиторов МАО и др.) обеспечивают известный противосудорожный эффект (Э. Гельгорн, Дж. Луфборроу, 1966).

ЛИТЕРАТУРА

- Гельгорн Э., Луфборроу Дж.—Эмоции и эмоциональные расстройства. М., 1966.
Глазов В. А.—Шизофрения. М., 1965.
Дондыш Л. М., Полякова Н. Б.—В кн.: Вопросы психоневрологии. М., 1965, 288.
Коханов В. П.—Цитировано по В. А. Глазову, 83.
Краснова А. И., Погодаев К. И.—В кн.: Проблемы эпилепсии, М., 1959, 302.
Манухин Б. Н.—Физиология адренорецепторов, М., 1968.
Полякова Н. Б., Коханов В. П.—В кн.: Сомато-биологические основы психозов. М., 1968, 286.
Полякова Н. Б., Коханов В. П.—В кн.: Сомато-биологические основы психозов. М., 1968, 293.
Полякова Н. Б., Коханов В. П.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 224.
Федотов Д. Д., Дондыш Л. М., Петренко С. Е., Кочеткова Л. В.—В кн.: Сомато-биологические основы психозов. М., 1968, 281.
Щелкунов Е. Л.—В кн.: Экспериментальные и клинические обоснования применения нейротропных средств. Л., 1963, 206.

Potentiation of the stimulating influence of phenamine with drugs which
contence the active sulfhydril groups

N. B. Poliakova

It was discovered the increase of rat's sensitivity to excited action of phenamine, detected with test of phenamine stereotype against a background unithyol and cystein injecting to hours before the drug. Both remedies reduced the latent period at 2—3 times, increased the duration and the depth of stereotype; arose of phenamine. 3 mg/kg phenamine provoked

any stereotype in intact animals gave it from 4 out of each 6 rats against a background unithiol and cystein. The sensitivity to phenamine was restored to initial level in 2 weeks after a single injection of unithiol and in 3 weeks after one of cystein. The increase of sensitivity of central adrenergic structures under the influence of unithiol and cystein may underlie the anticonvulsive properties of these substances that was discovered by the authoress earlier.

ТРЕТИЙ РАЗДЕЛ

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ПСИХО-
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ

ФАКТОРОВ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ПРИ ДИСТЕРНИИ ТОНКО-
НОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ
ЛАБОРАТОРИИ МЕТОДЫ

Из
ческой
кольц
гало
объек

По
разн
руюш
ства
с раз
реак

К
дейст
так и
ном
изме
га (Е
др.,

П
боле
по с
дейст

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ СУММАРНОЙ И НЕЙРОННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ ДЕЙ- СТВИИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Э. С. ТОЛМАССКАЯ, Т. С. МЕЛЬНИКОВА
(Москва)

Изучалось действие производных фенотиазина с алифатической боковой цепью — аминазина — и с пиперазиновым кольцом — стелазина, а также производного бутирофенона — галоперидола. Исследование проводилось на одних и тех же объектах.

По данным клиники, все три препарата обладают своеобразным успокаивающим эффектом без развития анализизирующего или наркотического состояния. Но у каждого вещества выявляется свой спектр действия, связанный, вероятно, с различной заинтересованностью систем мозга при развитии реакции после введения препаратов.

Клиническое и экспериментальное изучение механизма действия аминазина, проведенное как в нашей лаборатории, так и другими исследователями показало, что ведущим звеном в развитии реакции после введения препарата является изменение деятельности ретикулярной формации ствола мозга (В. Г. Агафонов, 1956; Л. Г. Воронин, Э. С. Толмасская и др., 1961; Бредли и др., 1957; Терциан, Брас и др.).

Применение стелазина и галоперидола в клинике выявило более сильные антипсихотические свойства этих препаратов по сравнению с аминазином. Но в отношении механизма действия стелазина и галоперидола остается много неясного.

Ряд авторов высказывает предположение, что стелазин оказывает преимущественное влияние на иные структуры мозга, чем аминазин, в частности, на структуры лимбической системы (Ю. И. Вихляев, 1964; Хадсон и др., 1963, 1964, 1966 и др.).

При изучении изменений ЭЭГ под влиянием пиперазиновых производных обращается внимание на общие с другими фенотиазиновыми производными особенностями их влияния: усиление альфа-активности в начале лечения, появление диффузных медленных волн в ритме тета и снижение реакций на внешние раздражители (О. П. Вертоградова с соавторами, 1962; Ф. А. Лейбович и др., 1962).

Галоперидол при введении животным дает картину изменений поведенческих и физиологических показателей, отличную от той, которая наблюдается после введения аминазина. Это позволило предположить, что препарат действует на гораздо меньшее количество клеточных групп среднего мозга по сравнению с аминазином, а в основном влияет на структуры обонятельного мозга (Буасье с соавторами, 1960; Янсен, 1950; Тартара с соавторами, 1965).

Авторы, изучавшие электрическую активность головного мозга у больных в процессе лечения галоперидолом, отмечают небольшое замедление ритмов, возрастание амплитуды альфа-волн и появление синхронных билатеральных разрядов (В. М. Каменская и Ю. А. Александровский, 1964; Мерис, 1960).

Нами у одних и тех же больных и в эксперименте на животных были изучены изменения ЭЭГ, вызванные действием первой однократной дозы всех трех указанных психотропных средств. Каждое из них больные получали с интервалом 3—4 дня *per os*: аминазина — 50—75 мг, стелазина — 5 мг, галоперидола — 0,5 мг. После записи фона производилось электроэнцефалографическое исследование действия этих веществ через 30 минут, 1,5—2 часа, 3—5 часов и на следующий день.

Было установлено, что однократное введение средних доз нейролептиков вызывает у людей четко выраженные изменения психофармакологических тестов в первые часы после приема препаратов. Следовательно, однократное введение аминазина, стелазина и галоперидола одним и тем же больным дает возможность выявить особенности изменения ЭЭГ под влиянием этих препаратов. Обследовано 20 больных, из них 16 параноидной формой шизофрении с галлюцинаторным

синдромом и 4 — простой формой во время обострения. Давность заболевания у 16 человек — от нескольких месяцев до 3 лет, а четверо больны 7—11 лет.

Исследования каждого больного проводились при одном и том же состоянии и одинаковом исходном фоне ЭЭГ.

Применяли небольшие дозы препаратов, так как только в этом случае удавалось выявить особенности действия каждого из них: аминазина — 50—75 мг, стелазина — 5 мг, галоперидола — 0,5 мг.

Электрическую активность регистрировали на 15-канальном электроэнцефалографе фирмы «Альвар» с использованием фотофоностимулятора этой же фирмы. Отведения моно- и биполярные.

Для иллюстрации приводим ЭЭГ больной Г.

Во время записи больная вяла, на вопросы отвечает неохотно, односложно. Заторможена, малодоступна. По словам больной, после приема аминазина сонного состояния не было.

В фоновой записи до приема препаратов в затылочных и теменных областях регистрируется нерегулярный альфаритм, частотой 10 гц. Амплитуда альфа-волн в затылочных областях до 50 мкв, в теменных — 30—40 мкв. В остальных отведениях ЭЭГ носит дизритмичный характер. Регистрируются нерегулярные медленные волны, часто имеющие заостренные вершины и амплитуду до 25 мкв. При применении раздражения светом (50 гц) наблюдается реакция депрессии ритмов с небольшим последствием (рис. 1а).

После приема 75 мг аминазина отмечается усиление альфа-активности и увеличение количества диффузных медленных волн типа тета. Выявляется инверсия электрической активности, т. е. преобладание амплитуды волн в теменно-лобных отведениях по сравнению с теменно-затылочными. При применении эфферентных раздражителей длительность реакции уменьшается — активность восстанавливается до выключения раздражителя. Особенно четко эти изменения выражены через 1,5 часа после приема аминазина (рис. 1б).

Через 3 дня проведена проба со стелaziном. Состояние больной, показатели фоновой ЭЭГ и реактивности не отличались от исходных. Изменения ЭЭГ под влиянием стелазина наиболее выражены через 2—3 часа после приема препарата. Альфа-ритм значительно усиливается, распространяется на все области, по инверсии электрической активности не на-

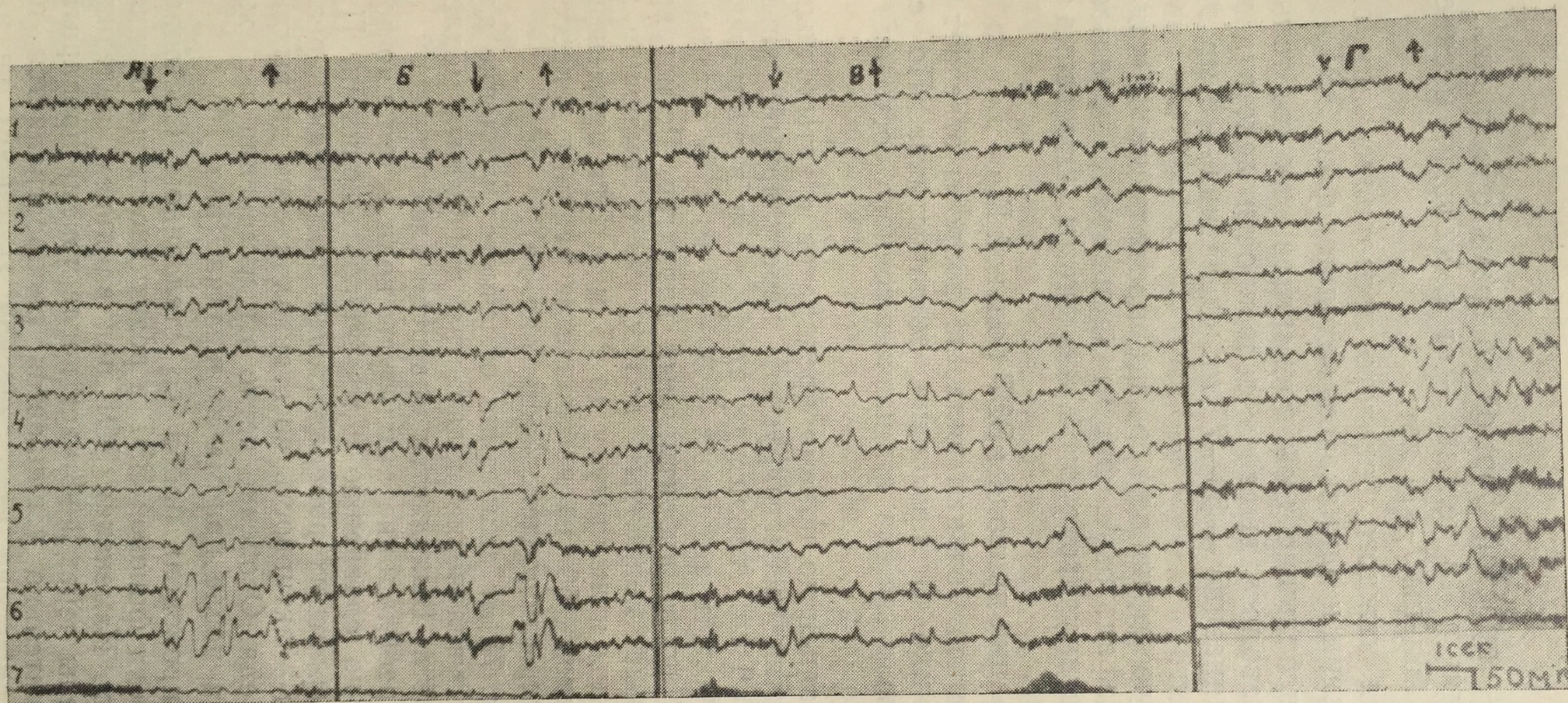


Рис. 1. ЭЭГ больной Г. (диагноз — параноидная форма шизофрении).

Монопольные отведения: 1 — затылочные (правое и левое), 2 — теменные, 3 — центральные, 4 — лобные, 5 — височные; бипольные отведения: 6 — теменно-лобное (правое и левое), 7 — теменно-затылочное (правое). Стрелками обозначены начало и конец раздражения светом.

А — фон, Б — через 1,5 часа после приема 75 мг аминазина, Г — 1,5 часа после приема 0,5 мг галоперидола, В — через 2 часа после приема 5 мг стелазина.

блюдается. Под влиянием применяемых раздражителей реакция депрессии становится более продолжительной (рис. 1в).

Через 3 дня после проведения пробы со стелазинем состояние больной и электроэнцефалограмма были в основном такими же, как в фоновой записи. После приема 0,5 мг галоперидола на ЭЭГ появились изменения иного характера, чем под влиянием аминазина. Альфа-ритм усилился в затылочных, теменных, а также в височных областях; увеличилось количество синхронных билатеральных разрядов типа альфа и бета. Реакции при применении афферентных раздражителей становятся более продолжительными. Изменения такого типа появлялись через 15 минут после приема препарата и были особенно хорошо выражены через 1,5 часа (рис. 1г).

Как видно из приведенных примеров, характер изменений ЭЭГ, вызванных каждым из психотропных средств у одной и той же больной при одинаковом фоне ЭЭГ и состоянии в процессе исследований, был различным.

Аналогичные, в основном, данные получены и у других больных.

Полученные клинико-электроэнцефалографические данные позволили предположить, что особенности изменений фоновой активности и реакций ЭЭГ связаны с различной локализацией в головном мозгу преимущественного воздействия каждого из этих веществ.

Если укорочение генерализованной реакции десинхронизации вообще, и при действии аминазина в частности, связано с угнетением восходящей активирующей системы, то отсутствие такого рода изменений или даже удлинение реакций под влиянием стелазина и галоперидола указывают на то, что они не блокируют, а, возможно, возбуждают ретикулярную формацию. Плегическое же действие их связано, очевидно, с торможением других образований головного мозга.

Подтверждение этого положения было получено в экспериментальных исследованиях на животных.

Опыты проведены на 21 кролике с хронически вживленными электродами диаметром 70—120 мк. Межэлектродное расстояние для подкорковых электродов — 0,5—1 мм, для корковых 1—2 мм. Электроды вводились согласно координатам стереотаксического атласа Сойера и др. (1954). У всех животных проведен морфологический контроль расположения электродов. Запись производилась на 15-канальном электро-

энцефалографе фирмы «Альвар». Применялись непрерывные и прерывистые раздражения светом и звуком.

Исследованы следующие области головного мозга: корковые зоны — орбитальная, сенсомоторная и затылочная, подкорковые образования — ретикулярная формация на уровне среднего мозга, базолатеральные ядра миндалины, дорзальная часть гиппокампа, зрительное двухолмие, заднее вентролатеральное ядро зрительного бугра и срединный центр таламуса (рис. 2а).

Через 7—10 дней после операции проводилась регистрация электрической активности по указанной выше методике при внутримышечной инъекции каждого из трех психотропных препаратов с интервалом не менее трех дней.

Выбор доз сделан из расчета средних доз, применяемых в клинике в начале курса. Аминазин вводился в дозе 0,5—1 мг/кг, стелазин — 0,1—0,2 мг/кг, галоперидол — 0,02—0,01 мг/кг.

Исследования проводились при одинаковом исходном фоне электрограмм и состояния животного.

При введении аминазина уже через 5—10 минут отмечались изменения электрограмм во всех отведениях (рис. 2б). В электроэнцефалограмме ретикулярной формации среднего мозга увеличивалась амплитуда медленных волн. На электрограммах орбитальной и сенсомоторной зон коры появлялись веретена.

Постепенно такого типа изменения усиливались и становились особенно ярко выраженными через 1—2 часа после инъекции препарата, а затем электрограммы возвращались к исходным.

После инъекции стелазина изменения выявлялись в основном через 20—25 минут в виде усиления тета-активности в ретикулярной формации среднего мозга, ядрах таламуса, гиппокампе, зрительном двухолмии и затылочной области коры. В сенсомоторной и орбитальной областях коры и в базолатеральных ядрах миндалины усиливалась десинхронизация. Периодически на этом фоне появлялись диффузные медленные волны, особенно рельефно в неспецифических структурах зрительного бугра, а также отдельные «веретена» в корковых отделах и в таламусе (рис. 2в).

После введения галоперидола начальные изменения электрической активности появлялись через 5—7 минут после введения (рис. 2г). На фоне значительного усиления тета-активности усиливалась низкоамплитудная высокочастотная

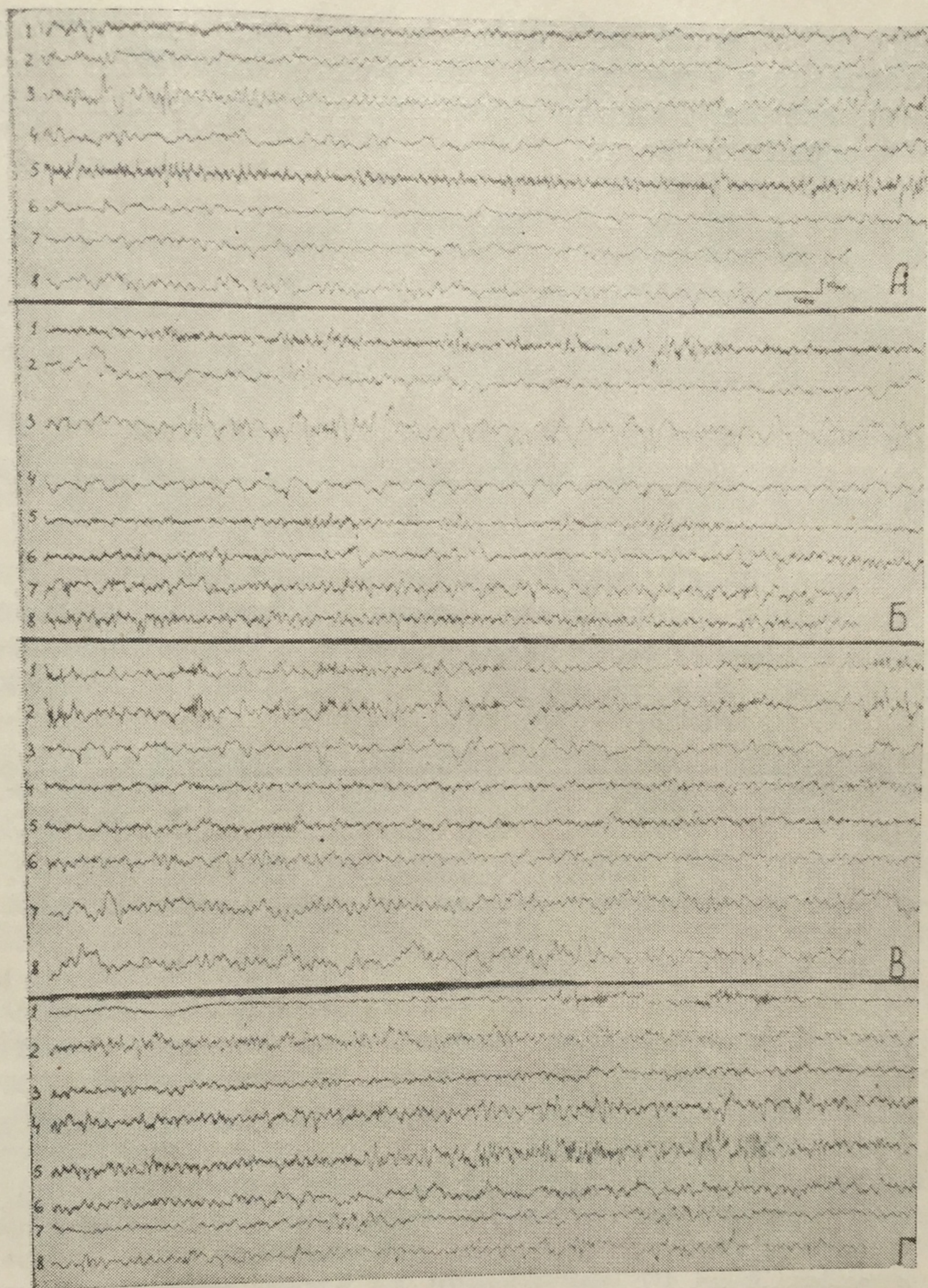


Рис. 2. Электрограмма кролика при введении трех психотропных средств.

Отведения: 1 — орбитальная область, 2 — сенсомоторная область, 3 — ретикулярная формация, 4 — амигдала, 5 — гиппокамп, 6 — переднее двухолмие, 7 — заднее вентролатеральное ядро (PL) зрительного бугра, 8 — срединный центр (CM) таламуса.

А — фон до введения препаратов, Б — через 5 минут после введения 1 мг/кг аминазина, В — через 30 минут после введения 0,2 мг/кг стелазина, Г — через 15 минут после введения 0,02 мг/кг галоперидола.

активность, а периодически возникали группы «веретен», иногда локально в структурах лимбического комплекса, особенно в гиппокампе, а иногда в большинстве подкорковых структур и корковых областях.

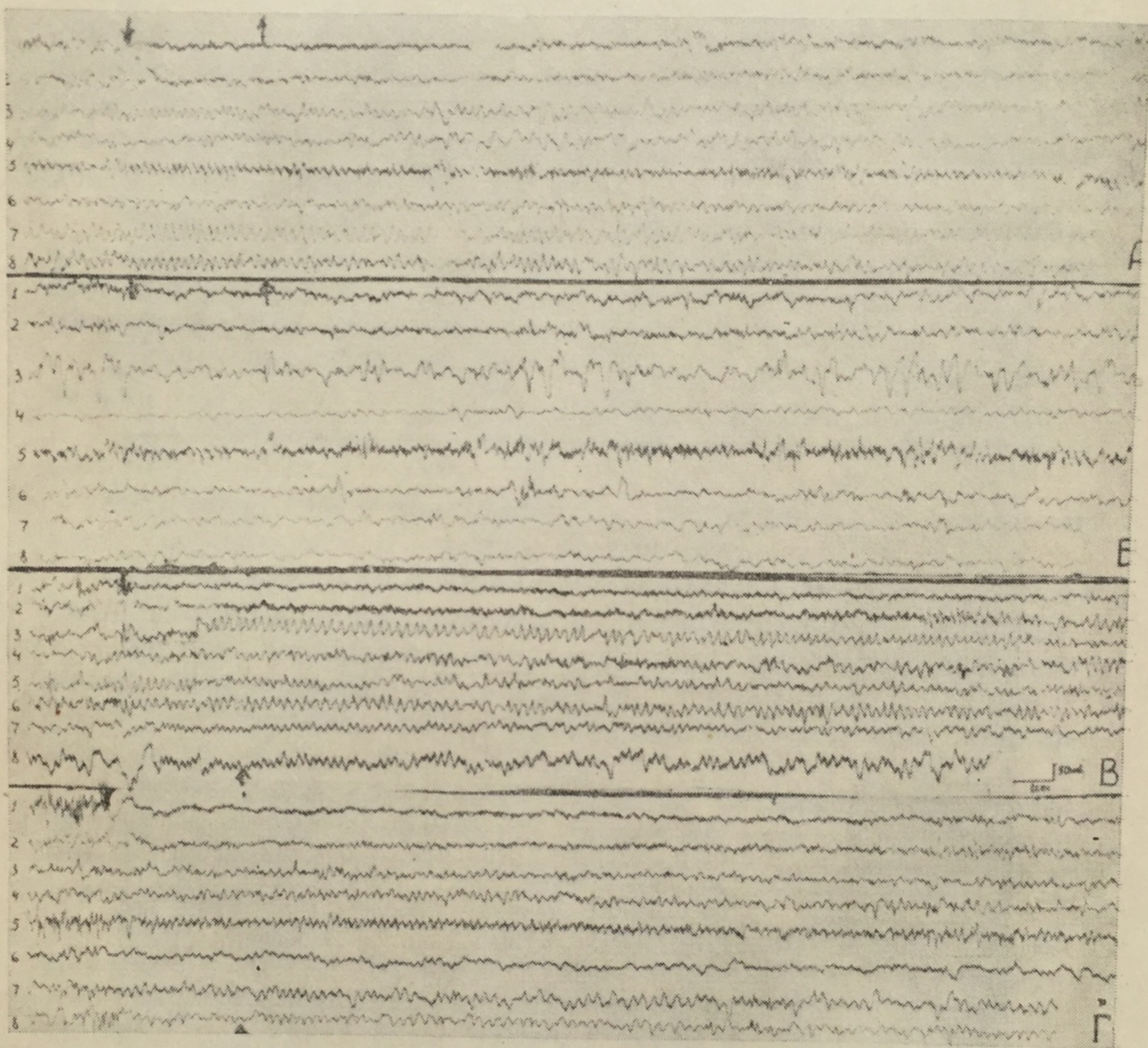


Рис. 3. Электрограмма этого же кролика при действии раздражения светом. Стрелками обозначено включение и выключение раздражителя. Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

По разному изменялись при этом и реакции на афферентные раздражители (рис. 3).

Как известно, при применении раздражителей, в частности, раздражения непрерывным светом, на электрограммах

корковых зон, в том числе в передних отделах коры, возникает десинхронизация электрической активности, а на электрограммах подкорковых образований (гиппокампа, ретикулярной формации, структур зрительного бугра и др.) усиливается синхронизация и появляется «упорядоченный» ритм, частотой от 4 до 7 гц, так называемый ритм «напряжения».

Такого рода реакции мы наблюдали у всех обследованных животных до введения психотропных средств (рис. 3а).

Уже через 5 минут после введения животным аминазина реакции становились менее четко выраженными, уменьшалась их длительность (рис. 3б).

После введения стелазина и галоперидола параллельно изменению фоновой активности наблюдалось и изменение реакций на афферентные раздражители, которые имели иной характер по сравнению с теми изменениями, которые отмечались после введения аминазина. Резко усиливалась ориентировочная реакция на любой посторонний раздражитель, часто сопровождавшаяся увеличением мышечного тонуса или движением кролика. Реакция десинхронизации на электрограммах корковых зон и упорядочивание ритмов на ЭЭГ подкорковых образований продолжались значительно дольше, чем в фоновой записи до введения стелазина и галоперидола (рис. 3в, г).

Описанные изменения фона и реакций ЭЭГ мы обычно наблюдали в начальной или первой фазе действия стелазина и галоперидола. Длительность этой фазы была различной. При введении стелазина она продолжалась около 3 часов, а галоперидола — до 1,5 часов.

После этого выявлялась вторая фаза. Значительно усиливалась дизритмичность электрической активности, увеличивалось количество высокоамплитудных медленных волн и спайкообразных разрядов во всех исследуемых областях.

При ежедневном введении в течение 10 дней девяти животным стелазина, дозы которого постепенно увеличивали до 0,5 мг/кг, и при наращивании дозы галоперидола до 0,05 мг/кг у семи кроликов также на протяжении 10 дней наблюдали доминирование и яркую выраженность только второй фазы действия препаратов.

Но хотя картина изменений ЭЭГ мозга во второй фазе действия стелазина и галоперидола напоминала те изменения, которые выявлялись под влиянием аминазина, наибольшая генерализация изменений и отсутствие реакций на ЭЭГ наблюдались только при действии аминазина. При действии

стелазина и галоперидола в этой фазе реакции сохранялись, но становились короче. На ЭЭГ корковых зон регистрировались «веретена» и медленные волны, что указывает на развитие тормозного состояния в них. При действии стелазина и галоперидола изменения, указывающие на развитие тормозного состояния ретикулярной формации, не выявляются. Вероятно, стелазин и галоперидол не угнетают функций ретикулярной формации, а в первой фазе даже оказывают возбуждающее действие. С этим, очевидно, и связано усиление реакций в первой фазе и сохранность их во второй фазе, чего мы не наблюдали при действии аминазина.

Для подтверждения этого положения проведена серия опытов на кроликах с использованием регистрации активности одиночных нейронов коры и ретикулярной формации среднего мозга.

Микроэлектроды вводились ненаркотизированным и некурированным кроликам одновременно в сенсомоторную область коры и ретикулярную формацию среднего мозга с помощью микроманипулятора конструкции А. М. Мелеховой (1965).

Для определения реактивности нейронов использовали электрокожное раздражение задней лапы кролика импульсным током от 10 до 15 вольт при длительности импульса 1—5 м/сек.

Препараты вводились внутримышечно в тех же дозах, что и в серии опытов, проведенной на кроликах с хронически вживленными электродами.

Всего проанализирована активность 673 нейронов коры и 584 нейронов ретикулярной формации.

Основная масса клеток сенсомоторной области разряжалась с частотой от 2 до 10 в секунду. Средняя частота разрядов составляла $8,7 \pm 0,4$ импульса в секунду. Частотный спектр нейронов ретикулярной формации колебался в более широких пределах от 1 до 56 в секунду. Средняя частота разрядов была равна $16 \pm 3,7$ импульса в секунду.

По характеру ответных реакций на применяемое электрокожное раздражение спонтанно разряжающиеся нейроны разделены на три группы. Первую группу составляют те клетки, частота разрядов которых или не изменяется под влиянием раздражающего стимула, или изменяется менее чем на 10%. Во вторую группу включены нейроны, которые увеличивают частоту разрядов в ответ на электрокожное раздражение более, чем на 10%. К третьей группе относятся

ней
100

сле

РАС

Сенс

Рети
моз

РАС
Н

Амина

Сенс

Рети
моз

Стелаз

Сенс

Рети
моз

Галопе

Сенс

Рети
моз

Кр

вой
(рис. 4

11--226

нейроны, урежающие спайковую активность более чем на 10% под влиянием применяемого электрораздражения.

Результаты исследований могут быть представлены в виде следующих таблиц.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕАКЦИЙ
НА ЭЛЕКТРОКОЖНОЕ РАЗДРАЖЕНИЕ

	I группа	II группа	III группа
Сенсомоторная область коры . .	42,5%	48,1%	9,4%
Ретикулярная формация среднего мозга	33,1%	63,4%	3,5%

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕАКЦИЙ
НА ЭЛЕКТРОКОЖНОЕ РАЗДРАЖЕНИЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ
НЕЙРОЛЕПТИКОВ

	I группа	II группа	III группа
Аминазин			
Сенсомоторная область коры . .	64,3%	23,6%	12,1%
Ретикулярная формация среднего мозга	52,7%	38,1%	9,2%
Стелазин			
Сенсомоторная область коры . .	15,5%	50,4%	34,1%
Ретикулярная формация среднего мозга	8,7%	60,9%	30,4%
Галоперидол			
Сенсомоторная область коры . .	5,5%	16,3%	78,2%
Ретикулярная формация среднего мозга	7,9%	54,3%	38,8%

Кроме изменения реакций отмечалось и изменение фоновой спайковой активности после введения препаратов (рис. 4)

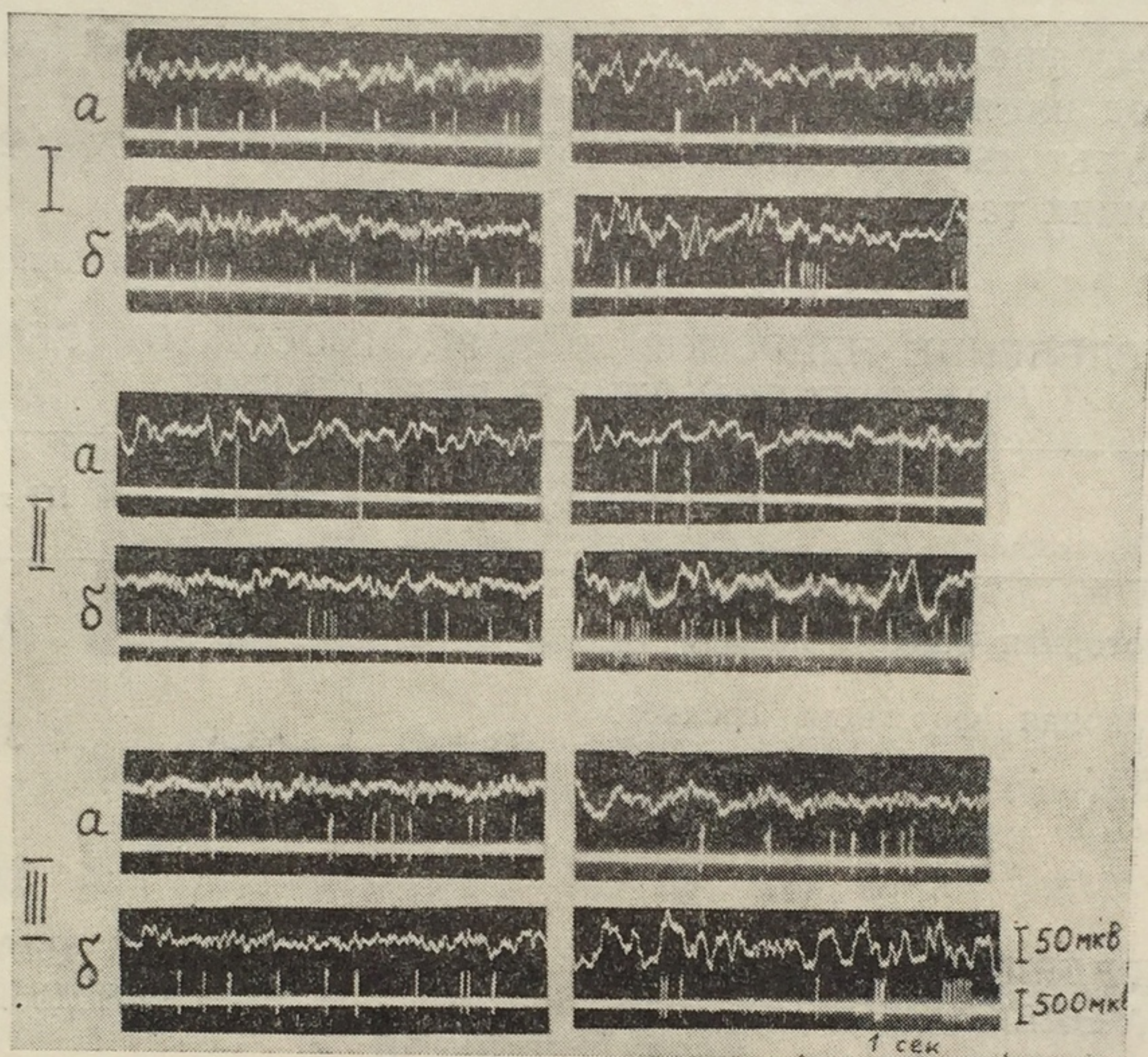


Рис. 4. Записи суммарной активности (верхние лучи) и активности одиночных нейронов (нижние лучи) до введения веществ (левая колонка записей) и через 30 минут после введения нейролептиков (правая колонка записей).
Обозначения: I — проба с аминазином, II — проба со стелазинам, III — проба с галоперидолом; а — сенсомоторная область коры, δ — ретикулярная формация среднего мозга.

Таким образом, во время первой фазы действия стелазина и галоперидола значительно увеличивается количество нейронов, отвечающих на афферентное раздражение, в то время как при действии аминазина оно уменьшается. Возможно, это является одной из причин увеличения реактивности корковых и глубоких отделов мозга после введения стелазина и галоперидола, наблюдаемого при обследовании больных и в опытах, проведенных на кроликах, с хронически вживленными электродами.

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонов В. Г. — Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, 94.
Вертоградова О. П., Гофман Д. Я., Курапова Г. М.,
Титаева М. А. — В кн.: Вопросы психофармакологии, 1962, 175.

Вихляев Ю. И.—В сб.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 3.

Воронин Л. Г., Толмасская Э. С., Гусельникова К. Г., Гусельников В. И.—Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, 208.

Каменская В. М., Александровский Ю. А.—Журнал невропатологии и психиатрии, 1964, 6, 896.

Лейбович Ф., Майчак А.—Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 4, 585.

Мелехова А. М., Дьяков В. Л.—Физиологический журнал СССР, 1965, 6, 5, 278.

Boissier Y., Forest Y., Pagny Y., Monille P.—Asta Neurol. et Psychiatr. Belg., 1960, 60, 39.

Bradley P. B., Hance A. Y.—Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 1957, 9, 2, 191.

Hudson Roy D.—Internat. J. Neuropharmacol., 1966, 5, 1, 1.

Hudson Roy D., Domino E. F.—Arch. Int. Pharmacodyn., 1964, 147, 36.

Hudson Roy D., Domino E. F.—Int. J. Neuropharmacol., 1963, 2, 143.

Janssen P.—Van der Westeringh Jageman A. a. oth. J. Med. a. Pharm. Chem., 1959, 1, 281.

Meurice E.—Acta Neurol. Belg., 1960, 60, 91.

Savner C. H., Everret Y. W., Green I. D.—J. Compar. Neurol., 1954, 101, 801.

Tartara A., Savoldi F., Arrigo A.—Boll. Soc. ital. sperim. 1965, 41, 17, 1032.

Terzian H.—Rass. Neurol. Veg., 1952, 4, 211.

About changes of summarized and neuronal electrical activity under influence of psychotropic drugs

E. S. Tolmasskaia, T. C. Melnikova

It was carried out the comparative study the action if psychotropic drugs — derivates of phenothiazine with aliphatic side chain (aminazine), contained the piperazine ring (stelazine), dervates if buterophenone (galo-peridol). It was observed 20 patients with paranoid and simple forms of schizophrenia during the action of the single dose of these psychotropic drugs. It was presented data of experiments by animals with chronic implanted cerebral electrodes. It was showed up the primary influence each of the drugs on the definite level of brain, cyclic recurrence of their action, and different changes of cerebral reactivity.

К ВОПРОСУ О СОПОСТАВЛЕНИЯХ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕ- СКОЙ АКТИВНОСТИ ТРАНКВИЛИЗА- ТОРОВ *

Ю. А. АЛЕКСАНДРОВСКИЙ, Т. А. КЛЫГУЛЬ,
В. Н. ПРОКУДИН
(Москва)

Сопоставление экспериментальных данных фармакологического изучения психотропных средств с особенностями их клинического действия имеет большое значение для понимания широкого круга теоретических и практических вопросов современной психофармакологии.

Большинство исследований, касающихся сопоставления особенностей фармакологического и клинического действия психотропных препаратов посвящено главным образом нейрорепрессивным и антидепрессивным веществам (В. В. Закусов, М. Д. Машковский, Г. Я. Авруцкий, Ю. И. Вихляев, Делей, Деникер, Шмидт, Ламбер, Револь и др.). В обширной психофармакологической литературе до последнего времени отсутствуют специальные работы по сопоставлению фармакологического и клинического своеобразия транквилизаторов.

К числу предпосылок для проведения нами такого исследования, относится создавшаяся возможность совместной работы клиницистов и фармакологов на базе психофармакологического центра, наличие стандартных специализированных методик определения фармакологической активности транквилизаторов, а также большой клинический материал и разработанная в отделе психофармакологии Московского института психиатрии МЗ РСФСР система дифференцированной

* Доложено на объединенном заседании Ученых советов Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР и Института фармакологии АМН СССР 8 апреля 1970 г.

клинической оценки действия психотропных препаратов транквилизирующего типа.

В настоящей работе представлено сопоставление основных показателей фармакологического и клинического действия 6 наиболее эффективных и широко употребляемых в клинической практике транквилизаторов: диазепама, хлордиазепоксида, оксазепама, нитразепама, мепробамата и триоксазина.

I

Целью экспериментальной части настоящего исследования являлось изучение транквилизаторов бензодиазепинового ряда, триоксазина и мепробамата в сравнительном аспекте с целью вычленения из общего спектра фармакологической активности отдельных видов действия с характеристикой их избирательности для каждого из препаратов и попыткой последующего сопоставления экспериментальных и клинических наблюдений.

Спектр фармакологической активности большинства транквилизаторов характеризуется рядом общих черт, отличающих их от других психотропных средств (нейролептиков, антидепрессантов): выраженным действием в условиях конфликтной ситуации и внешнего торможения на различные поведенческие навыки и условные рефлексy, антагонизмом с судорожным эффектом коразола, отсутствием избирательного действия на двигательные-оборонительные условные рефлексy, а также незначительным влиянием на периферическую вегетативную нервную систему.

На рис. 1 представлены спектры фармакологической активности изучавшихся транквилизаторов, установленные в опытах на мышах по широко применяемым и наиболее адекватным методам, позволяющим оценить различные стороны действия препаратов.

Гипнотранквилизирующее действие препаратов оценивалось по антикоразоловому тесту (Суиньярд и др.). Снотворное действие — по способности потенцировать гексеналовый сон. Седативный эффект — по угнетению ориентировочной активности по тесту залезания на сетку. О противосудорожной активности судили по способности транквилизаторов устранять максимальный электросудорожный припадок (Томан и др.) и, наконец, миорелаксантное действие препарата оценивали по нарушению координации движений по тесту

вращающегося стержня (Данхэм и др.) и боковому положению. Определялась также токсичность препарата. Обозначенные на рисунке точки представляют ED_{50} — дозы в мг/кг, вызывающие эффект у 50% животных (нанесены по логарифмической шкале).

Спектры фармакологической активности некоторых транквилизаторов

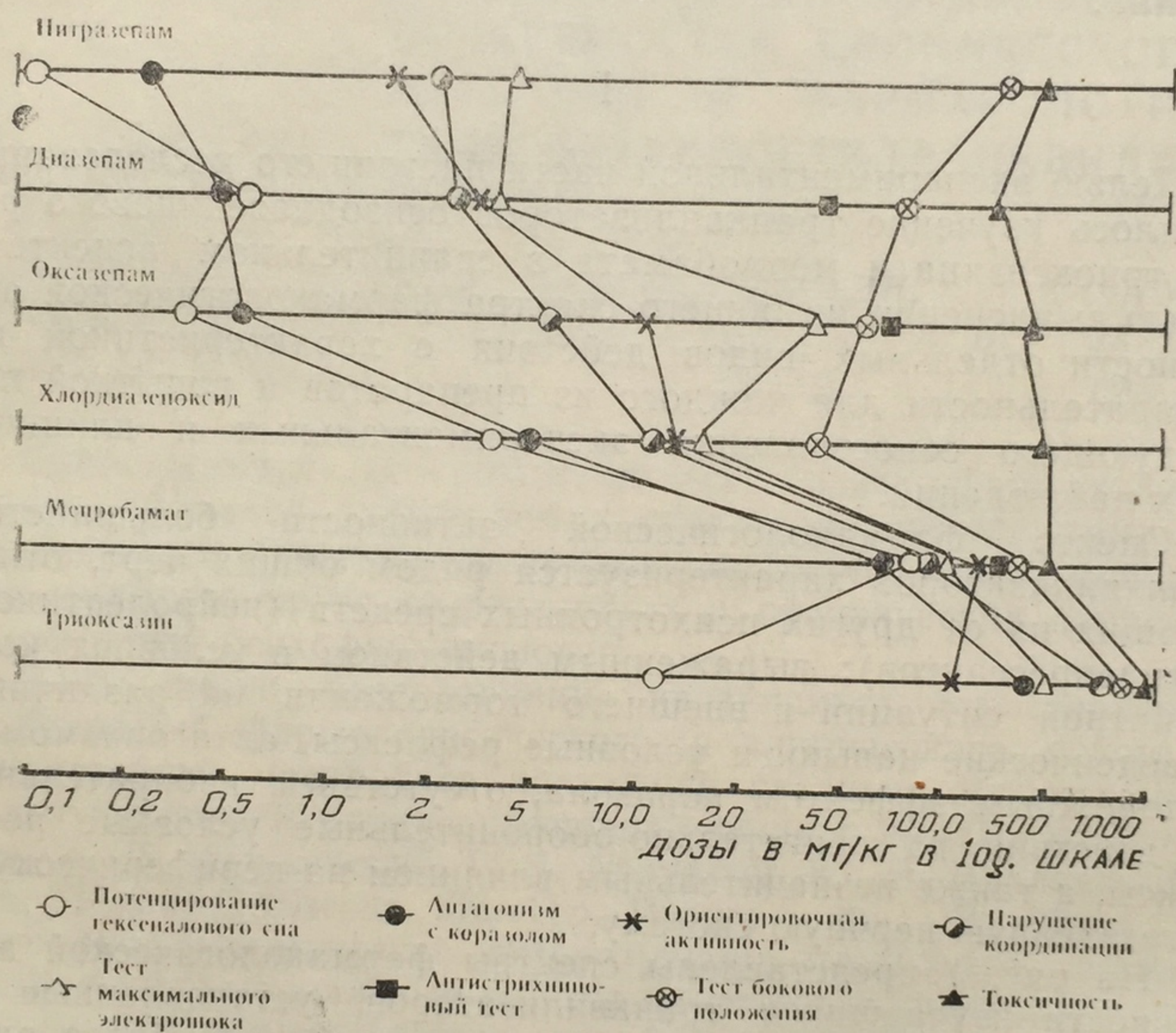


Рис. 1.

Наибольшей активностью и избирательностью действия транквилизаторы бензодиазепинового ряда обладают по подкожному антикоразоловому тесту, характеризующему, по мнению многих исследователей (К. С. Раевский, Бастиан и др.), гипно-транквилизирующий эффект и потенцированию гексеналового сна (рис. 1). Для нитразепама, диазепама и оксазепама эффективные 50% дозы (ED_{50}) по этим тестам составили 0,02—0,27% от LD_{50} . При дальнейшем увеличении доз начинают проявляться седативные эффекты, характери-

зующиеся угнетением у животных ориентировочных реакций по тесту «залезания на сетку», признаками миорелаксации и нарушением координации движений по тесту «вращающегося стержня». На том же уровне доз проявляются противосудорожные свойства препаратов по тесту максимального электрошока. И, наконец, в дозах, близких к смертельным, отмечается тлубокая миорелаксация с утратой рефлекса переворачивания.

Сравнительное изучение препаратов показывает, что наиболее выраженным снотворным эффектом по тесту потенцирования гексеналового сна обладает нитразепам, который почти на целый порядок доз превосходит остальные транквилизаторы. Снотворный компонент в спектре фармакологической активности нитразепама занимает ведущее положение, перекрывая и наслаиваясь на другие компоненты. В противоположность этому у диазепама наиболее избирательным является транквилизирующий эффект (антикоразоловый тест) и лишь при увеличении доз к нему присоединяются снотворное, седативное и миорелаксантное действия. Оксазепам занимает промежуточное положение между диазепамом и хлордиазепоксидом.

Спектр фармакологической активности нитразепама, диазепама и оксазепама охватывает широкий диапазон доз от 0,1 до 400,0 мг/кг со значительным отставлением токсических эффектов от основных, что свидетельствует о большой избирательности и значительной терапевтической широте их действия. В противоположность этому транквилизирующий, седативный и снотворный эффекты хлордиазепоксида развиваются примерно на одинаковом уровне доз, в связи с чем трудно судить о преобладании у него какого-либо одного вида действия. Терапевтическая широта действия хлордиазепоксида значительно меньше чем у других производных бензодиазепина. Еще в большей степени это можно отнести к мепробамату, который, кроме того, и по своей абсолютной активности больше чем на порядок уступает бензодиазепинам. Спектр его фармакологической активности еще более сужен, даже по сравнению с хлордиазепоксидом. Эффекты мепробамата проявляются в узком диапазоне доз, а терапевтическая широта незначительна: снотворный, седативный и миорелаксантный компоненты следуют вплотную за основными, что создает предпосылки для проявления сопутствующих побочных явлений.

Спектр фармакологической активности триоксазина в

значительной степени отличается от спектра транквилизаторов бензодиазепинового ряда и имеет иную качественную характеристику. Этот препарат не обладает избирательностью действия по антикоразоловому тесту, не имеет противосудорожных свойств, с другой стороны у него выражены седативные эффекты по угнетению ориентировочной активности и потенцированию гексеналового сна. К этому можно добавить, что триоксазин не вызывает изменения поведения животных в условиях конфликтной ситуации, но подобно нейролептикам, избирательно подавляет двигательные-оборонительные условные рефлексы и обладает гипотензивным действием (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, 1966). Таким образом, триоксазин имеет иной характер действия в сравнении с транквилизаторами бензодиазепинового ряда.

Более дифференцированное и детальное изучение транквилизаторов по некоторым сложным психофармакологическим моделям позволило выделить у них 6 основных видов действия: собственно транквилизирующее, активирующее, седативное, снотворное, миорелаксантное и противосудорожное.

При проведении исследований наиболее сложным представилось изучение в эксперименте собственно транквилизирующего действия в виду трудности создания у животных адекватных состояний страха, тревоги, беспокойства, напряжения. Для этой цели используются многие приемы, из которых наиболее отвечающими задачам настоящей работы являются методики внешнего торможения и конфликтной ситуации.

Конфликтная ситуация создавалась в опытах столкновением положительного питьевого рефлекса и отрицательного болевого. Крыс с выработанным сильным чувством жажды в момент взятия воды раздражали электротоком, что создавало столкновение двух противоположных мотиваций — положительной (стремление к воде) и отрицательной (связанной с получением сильного болевого раздражения). В результате возникает конфликтное неуравновешенное поведение, которое характеризуется общим напряженным, беспокойным фоном с тревогой и страхом, когда животное мечется по камере, подкрадывается к поилке, но, не взяв воды, отпрыгивает от нее и т. д.

Транквилизаторы оказывают избирательное, специфическое, свойственное только этому классу веществ действие, проявляющееся в нормализации конфликтного поведения.

снятии напряжения и беспокойства, в связи с чем резко увеличивается число попыток взятия воды. Нейролептики, анальгетики, антидепрессанты по этой модели не эффективны. По активности изучавшиеся транквилизаторы располагались следующим образом: нитразепам, хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, т. е. на первом месте находятся препараты с более выраженным седативным компонентом и меньшим активирующим действием (таблица 4).

Несколько иное нарушение поведения, чем в конфликте, создается при методике внешнего торможения питьевого лабиринтного навыка и условных рефлексов. Эта модель состоит в том, что на выработанный ранее условный навык (пищевой или оборонительный) воздействуют каким-либо внешним раздражителем, что приводит к торможению стабильной условной реакции. В опытах двигательного-оборонительного условного рефлекса или питьевого рефлекса по лабиринтной методике тормозился включением сильного источника света непосредственно перед выполнением рефлекса (Т. А. Клыгуль).

Поведение животного в момент действия «внешнего тормоза» характеризуется также беспокойством, страхом, тревогой, но на заторможенном фоне с двигательной и эмоциональной подавленностью. В условиях внешнего торможения наибольшее нормализующее, транквилизирующее действие оказывает препарат с выраженным активирующим компонентом — диазепам, за которым в порядке убывания активности следуют нитразепам и хлордиазепоксид (таблица 4).

Наряду с транквилизирующим действием в спектре фармакологической активности изучавшихся препаратов заметное место занимает активирующий и седативный эффекты.

Для изучения этих видов действия исследовалось влияние транквилизаторов на спонтанную двигательную активность мышей в многоканальном актометре (К. С. Раевский, В. А. Тимофеев), где учитывались горизонтальные перемещения животных.

Хлордиазепоксид, диазепам и нитразепам оказывали двойственное влияние на спонтанную двигательную активность мышей. В малых дозах (0,01—0,1 мг/кг в/б) наблюдалось статистически значимое увеличение активности животных в 1,5—2 раза по сравнению с контролем. При повышении доз активирующее действие постепенно уменьшалось и переходило в седативное, сопровождающееся снижением двигательной активности. Триоксазин в широком диапазоне доз от

0,1 до 100,0 мг/кг активирующим эффектом не обладал, а слабое седативное действие его проявлялось, начиная от дозы 50—100 мг/кг.

Активирующий эффект транквилизаторов выявляется также при использовании некоторых сложных моделей оперантного поведения крыс с выработкой нового стереотипа дифференцированного получения воды при нажатии на рычаг только в 20-секундный период, подкрепляемый световым сигналом. Введение транквилизаторов в первый день переделки стереотипа на более сложный приводит к активизации поведения и увеличению межсигнальных неподкрепляемых действий. В порядке убывания активности по этому виду действия вещества располагались следующим образом: диазепам — нитразепам — хлордиазепоксид (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, 1970).

Другим, не менее значительным компонентом действия транквилизаторов, является седативный эффект, который определялся как по угнетению спонтанной двигательной активности, так и по подавлению различных условных и безусловных рефлексов (оборонительного, питьевого лабиринтного рефлексов и «оперантного» поведения). Наиболее отчетливо выраженным седативным действием по всем тестам обладает нитразепам, за которым следует диазепам и хлордиазепоксид.

Таким образом, транквилизирующее действие изучаемой группы препаратов дополняется двумя во многом противоположными эффектами — активирующим и седативным. Разнообразное сочетание этих трех видов действия у каждого отдельного препарата создает его своеобразный, оригинальный психотропный эффект. Так, диазепам является препаратом с наиболее выраженным транквилизирующим действием, который дополняется активирующим компонентом. У нитразепама и хлордиазепоксида транквилизирующее действие сопровождается отчетливыми седативными и снотворными эффектами.

Миорелаксантное действие транквилизаторов определялось по нарушению координации движений, рефлексу подтягивания и боковому положению. Проявления этого комплекса показателей действия препаратов развиваются на более высоком уровне доз (5—100 мг/кг в/б).

По соотношению ED_{50} по этим тестам и 50% эффективных доз по специфическим методикам, отражающим транквилизирующее действие, можно судить о терапевтической

широте препаратов. Наибольшую терапевтическую широту имеет диазепам, наименьшую — хлордиазепоксид и мепробамат.

Токсичность транквилизаторов бензодиазепинового ряда невысокая и составляет у мышей и крыс 500—700 мг/кг при внутрибрюшном введении.

Особенностью действия транквилизаторов является их высокая противосудорожная активность как по тесту максимального электрошока, так, особенно, и по антикоразоловому тесту. По спектру противосудорожной активности они напоминают триметин (Ю. И. Вихляев с соавторами).

Проведенные экспериментально-фармакологические исследования позволили выявить основные наиболее типичные для транквилизаторов виды действия и сопоставить по ним активность различных препаратов. Именно это легло в основу попыток проведения экспериментально-клинических параллелей в действии транквилизаторов.

II

С целью анализа и дифференцированной оценки клинического действия транквилизаторов были обобщены результаты лечения более 800 больных преимущественно неврозами и неврозоподобными состояниями, наблюдавшиеся на протяжении 1966—1970 гг. в спокойных отделениях Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР, в ряде соматических и неврологических стационаров, а также амбулаторно. Средние суточные дозы применявшихся препаратов приведены в таблице 1.

Таблица 1

СРЕДНЕСУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ИЗУЧАВШИХСЯ
ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ
(при приеме внутрь) в мг

Диазепам	8—20
Хлордиазепоксид	20—50
Оксазепам	20—60
Нитразепам	20—40
Мепробамат	800—1600
Триоксазин	600—1200

Если обратиться к диагностическому распределению наблюдавшихся больных (таблица 2), то видно, что больных истинными неврозами было незначительное количество. Вероятно

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ДИАГНОЗАМ

Неврозы	44	При эпилепсии	16
Неврозоподобные нарушения	556	При вялотекущей шизофрении	98
В том числе:			
При преходящих ситуационных расстройствах	32	При других формах шизофрении в период ремиссии	54
При соматогениях	126	Психопатии	16
При травматических и инфекционных поражениях центральной нервной системы	67	Реактивные психозы	14
При сосудистых расстройствах	34	Алкогольные психозы	26
При инволюционных заболеваниях	11	Эпилепсия	36
При хроническом алкоголизме и наркоманиях	118	Циклотимия	16
		Психотические расстройства у больных шизофренией	23

известным объяснением этого является подавляющее преимущество в наших наблюдениях стационарных больных. Гораздо чаще наблюдались неврозоподобные (псевдоневротические) расстройства при различных неврологических, соматических, а также различных психических заболеваниях. В этих случаях по характеру симптоматики они могли быть отнесены к пограничным состояниям, однако анализ всех болезненных проявлений в целом позволял говорить о невротических расстройствах в качестве синдромальной характеристики, а не о их нозологических рамках. При этом в синдромологическом отношении состояние больных определялось главным образом астеническими, обсессивными, истерическими и депрессивными расстройствами. Во многих случаях невротических расстройств мы затруднялись квалифицировать отдельные нозологические формы, учитывая полиморфизм симптоматики. В этом отношении можно вспомнить слова О. В. Кербикова о том, что в малой психиатрии границы между отдельными формами скорее соединяют, чем разъединяют их.

С этой точки зрения для понимания основной направленности клинического действия транквилизаторов нам представляется целесообразным обратиться к общепатологической концепции регистров психических расстройств, выдвинутой еще Крепелиным и развитой в недавнем прошлом А. В. Снежневским. Невротические и неврозоподобные нарушения имеют по сравнению с другими психопатологическими нарушениями наиболее ограниченный диапазон расстройств. Они могут встречаться в рамках различных нарушений психической деятельности, в то время как при «пограничных состояниях» симптомов, характерных для остальных психопатологических диапазонов («регистров» по Крепелину), не наблюдается. Как показывает клиническая практика, психотропное действие транквилизаторов направлено главным образом на «невротический уровень» психопатологических нарушений (Ю. А. Александровский). В тех случаях, где психопатологическая структура заболевания ограничивается симптоматикой этого уровня, т. е. прежде всего при неврозах и многих неврозоподобных расстройствах, эффективность терапии бывает наиболее полной, в тех же случаях, где нарушения этого «уровня» входят лишь в качестве составной части в расстройства другого «регистра», терапевтический эффект этих препаратов обычно бывает лишь частичным и связанным с регрессом именно невротических и неврозоподобных расстройств.

Анализ полученных данных о терапии транквилизаторами позволяет считать, что все многообразие их клинического действия может рассматриваться в двух аспектах, первый из которых определяется их основной собственно психотропной активностью, наиболее полно проявляющейся при невротических и неврозоподобных расстройствах, второй же представляет собой сборную группу клинических эффектов, выражающихся в миорелаксантном, противосудорожном, снотворном и специфическом вегетотропном действии.

С точки зрения «основного» и «побочного» действия транквилизаторов, первый вид действия может быть отнесен к ведущей и определяющей их специфическую роль как медикаментозных средств в психиатрической практике, второй является, по-видимому, второстепенным и «побочным», не определяющим основной терапевтической направленности. Подразделение «основного» и «побочного» действия, принятое в отношении многих медикаментов (в частности нейролептиков), исходя из того, что побочные действия мешают

основным лечебным эффектам, в значительно меньшей степени относится к транквилизаторам. Благодаря миорелаксантному, противосудорожному, снотворному и вегетотропному действиям, которые выходят из рамок основного психотропного влияния, дополняются и расширяются возможности применения транквилизаторов не только в психиатрии, но и в других областях клинической практики.

Таким образом, разделение показателей клинической активности транквилизаторов на два вида продиктовано не столько «основным» и «побочным», сколько преимущественно психотропным и непсихотропным действием. Выделение этих видов и рассматриваемые в них в основном синдромологические психопатологические, неврологические, а также общесоматические расстройства, на которые распространяется действие транквилизаторов в значительной мере схематично. Они не бывают изолированными и лишенными взаимосвязей. Тем не менее, дифференциация клинического действия все увеличивающегося числа транквилизаторов, в том числе и с целью попыток проведения корреляций между экспериментальными и клиническими показателями действия препаратов служит основанием для вычленения отдельных составных частей, из которых оно складывается.

Психотропная активность транквилизаторов выражается в наиболее общей форме в универсальном влиянии на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность, в первую очередь, невротических расстройств. Степень успокаивающего (транквилизирующего) действия в каждом отдельном случае различна и во многом определяется нозологической и синдромальной спецификой имеющих психопатологических расстройств, а также структурой личности больного.

Благодаря транквилизирующему действию у больных различными заболеваниями наступает успокоение, снижается острота реакций на окружающие раздражители, появляется своеобразная индифферентность к переживаниям, носившим ранее «стрессовый» характер. При наступлении транквилизирующего эффекта снижается волнение, беспокойство, «внутреннее напряжение», появляется успокоенность и известное безразличие ко многим беспокоившим ситуациям и переживаниям. Наиболее четко эта тенденция психотропного действия транквилизаторов проявляется при неврозах и неврозоподобных расстройствах, менее значительна она при психотических нарушениях. Однако и при отсутствии

психопатологических расстройств у лиц практически здоровых выявляется транквилизирующее влияние, идущее в направлении повышения порога возбудимости. Тот факт, что транквилизирующее психотропное действие проявляется не только при наличии психопатологических расстройств, имеет определенное значение для их широкого (в том числе и профилактического) применения.

Клинический опыт показывает, что действие некоторых транквилизаторов на эмоциональную возбудимость сопровождается седативным эффектом, выражающимся в появлении у больных (практически независимо от исходного психопатологического «фона») уменьшения моторной активности, вялости, некоторой индифферентности к окружающему. Однако степень вялости, апсонтанности и других компонентов психоседации в этих случаях не достигает выраженности сходных эффектов нейролептиков. В противоположность этому, в процессе терапии другими транквилизаторами, особенно при применении их в малых дозах, не только не наблюдается отмеченной специфики успокаивающего влияния, а напротив, — у больных появляется повышение активности, приподнятость, физическая бодрость, улучшение настроения, усиление волевых побуждений. Это своеобразие транквилизирующего действия, напоминающее некоторые черты эффекта психостимуляторов, может быть названа психактивирующим влиянием.

Важно отметить, что психоседативное сопровождение транквилизирующего действия наиболее четко можно наблюдать у больных с преобладанием гиперстенических невротических расстройств, в противоположность этому психоактивирующее влияние наиболее наглядно проявляется при исходном гипостеническом невротическом состоянии.

Итак, снижение эмоциональной возбудимости и аффективной насыщенности переживаний, сопровождаемое двумя во многом противоположными друг другу оттенками — психоседативным и психоактивирующим влиянием, составляет основу транквилизирующего действия, его «глобальную» характеристику. Она в значительной мере идентична собственно психотропному действию, свойственному психофармакологическим препаратам и описанному в литературе Г. Я. Авруцким, Байером, Деквицем и др. и может быть отнесена к наиболее показательному и стойкому для всех препаратов этой группы признаку их клинической активности.

Сопоставляя приведенную характеристику основного

«глобального» проявления транквилизирующего действия в клинической практике с данными эксперимента, не трудно видеть параллелизм в спектре активности препаратов выявляемом как в клинике, так и в эксперименте в отношении специфического воздействия на эмоциональную сферу, своеобразного активирующего и седативного влияния. Причем, качественно эти эффекты транквилизаторов отличаются от нейролептических и других препаратов. Выявление и в эксперименте на специальных моделях, и в клинике исходного фона эмоционального напряжения и стеничности, имеет значение для эффективности транквилизаторов, ибо помогает обосновать дифференцированную терапию в зависимости от гипер- или гипостенических личностных особенностей. В условиях эксперимента при конфликтной ситуации, когда тревога, напряжение и страх развиваются на общем беспокойном фоне животного, что может быть сопоставлено (конечно косвенно и со множеством допусков) с гиперстеническим проявлением личностного своеобразия больного, наиболее эффективными оказываются транквилизаторы с отчетливым седативным компонентом действия (хлордиазепоксид). В противоположность этому, при заторможенном (или у человека гипостеническом) фоне, наибольшей терапевтической эффективностью обладают транквилизаторы с выраженным активирующим компонентом (диазепам).

Глобальное транквилизирующее действие в значительной мере определяет «потенциальные» возможности психотропной активности транквилизаторов, проявляющейся на «невротическом уровне» психопатологических расстройств.

Наиболее выражено у транквилизаторов действие на тревогу и страх невротического происхождения, присущие в той или иной мере большинству невротических и невротоподобных расстройств. Мы в значительной мере склонны присоединиться к мнению Хесбахера, Рикеля, Вайса и др. исследователей, считающих, что тревога и страх невротического происхождения, сопровождаемые «нервозностью», раздражительностью, напряженностью, беспокойством (Хесбахер и др.), является симптомами-мишенями или «основными терапевтическими симптомами» для транквилизаторов. В каждом же конкретном случае тревога и страх неразрывно связаны с остальной структурой статуса и заболевания в целом. Без учета этого выделение «симптом-мишеней» вообще и для действия транквилизаторов, в частности, с нашей точки зрения, неприемлемо.

Г
роти
ных,
ния,
пред
степ
строи
случ
жат,
рот —
у бо
состо
кому
В
таточ
При
вую
набл
имею
ких
остал
сале
О
гие р
тиво
купи
може
фекти
сивно
тичес
ратнь
строй
парат
ствую
действи
го уро
К
сти т
ную с
хондр
в перв
По
транки
12—226

Говоря о клиническом выражении тревоги и страха невротического характера, мы имеем в виду появление у больных, наряду с другими расстройствами, тревожного настроения, ощущения внутренней напряженности, беспокойства, предчувствия надвигающейся беды. При более выраженной степени тревоги и страха на фоне перечисленных выше расстройств появляются суебливость, безотчетный страх, в ряде случаев панический ужас, больные растеряны, мечаются, дрожат, нередко плачут, двигательны беспокойны или наоборот — заторможены. При крайней степени тревоги и страха у больных неврозами и неврозоподобными расстройствами состояние фактически приближается к острому психотическому.

В процессе применения транквилизаторов у больных достаточно быстро снижаются все проявления тревоги и страха. При этом, под влиянием производных бензодиазеина, в первую очередь — диазепама, оксазепама и хлордиазепоксида наблюдается регресс тревоги и страха и снижение остроты имеющихся переживаний при самых различных невротических и неврозоподобных состояниях. Терапевтический эффект остальных транквилизаторов не столь значителен и универсален.

Острые бредовые, галлюцинаторные, аффективные и другие расстройства, сопровождаемые тревогой и страхом, в противоположность невротическим состояниям, практически не купируются назначением транквилизаторов. В этих случаях может наблюдаться лишь кратковременное уменьшение аффективной напряженности и незначительное снижение интенсивности переживаний больного. Гораздо большие терапевтические результаты обычно непосредственно связаны с обратным развитием ведущих в статусе психотических расстройств, отмечаемом при назначении нейролептических препаратов. Таким образом, эти наблюдения также свидетельствуют о том, что транквилизаторы проявляют выраженное действие на тревогу и страх преимущественно «невротического уровня» психопатологических расстройств.

К числу важнейших показателей психотропной активности транквилизаторов относится влияние на раздражительную слабость, психастенические, депрессивные, сенесто-ипохондрические и другие расстройства (таблица 3) у больных в первую очередь невротическими расстройствами.

Подробный сравнительный анализ действия изучавшихся транквилизаторов на эти показатели клинической психотроп-

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ
ПО ОСНОВНЫМ КОМПОНЕНТАМ ИХ КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Препараты	В и д д е й с т в и я																
	Действие на эмоциональ- ную возбудимость и аффек- тивную насыщенность переживаний („глобаль- ная“ оценка транквили- зирующего действия)	Психоседативное влияние	Психоактивирующее влияние	Действие на тревогу и страх	Действие на симптома- тику повышенной раздра- жительности	Действие на симптома- тику повышенной истощаемости	Действие на психасте- нические расстройства	Действие на депрессив- ную симптоматику	Действие на навязчивости	Действие на сенестопа- тические расстройства	Действие на ипохондри- ческие расстройства	Миорелаксирующее действие	Противосудорожное действие	Действие на расстройство засыпания	Действие на интрасом- нические расстройства	Действие на постсом- нические расстройства	Действие на вегетатив- ные дисфункции
Мепробамат . . .	5	3	4	4	4	4	3	5	4	4	4	5	5	5	5	2	6
Триоксазин	6	6	1	5	6	1	5	4	5	5	5	6	6	6	6	1	5
Хлордиазепоксид .	2	1	5	2	1	5	2	2	2	2	2	3	3	2	2	4	2
Диазепам	1	5	2	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1
Оксазепам	3	4	3	3	2	3	4	3	3	3	3	4	4	4	4	5	3
Нитразепам	4	2	6	6	5	6	6	6	6	6	6	2	2	1	1	6	4

ной активности, так же как и своеобразие их миорелаксантного, противосудорожного, вегетотропного и сомнолентного влияния приводятся в ранее опубликованных нами работах (Ю. А. Александровский, В. Н. Прокудин).

III

При сопоставлении отдельных показателей клинического и экспериментального действия транквилизаторов, отражающих общепсихофармакологические закономерности, мы столкнулись с определенными трудностями. Экспериментальная оценка психотропного действия транквилизаторов, как и других психотропных средств, затруднена в связи с невозможностью создания у животных нарушений невротического характера, которые полностью моделировали невротические расстройства у человека и позволяли бы проводить точные аналогии, а также с неодинаковостью метаболизма транквилизаторов у животных и человека и трудностью отбора сравниваемых показателей действия.

В связи с этим мы считали наиболее соответствующим задачам настоящего исследования проведение сопоставлений эффективных доз, оказывающих отчетливое действие в эксперименте и в клинике, а также непараметрический метод корреляции эффектов по рангам. Важным преимуществом этих приемов сопоставления экспериментального и клинического действия препаратов является возможность использования для сравнения масштабно сопоставимых величин (эффективных доз, ранговых величин) (Корне, Пикеринг и др.).

Специальный учет зависимости терапевтического действия транквилизаторов от доз для сравнения с данными экспериментов проведен у 400 исследовавшихся больных. При этом установлено, что каждому из выявленных клинически определенных видов действия транквилизаторов соответствуют определенные уровни ежедневных эффективных доз, которые колеблются в зависимости от характера заболевания, индивидуальной чувствительности к препарату, возраста больного и т. д. На рис. 2 приведена гистограмма эффективности диазепама в зависимости от дозы. На этом рисунке на оси абсцисс отложены применяемые суточные дозы диазепама в мг/кг, а на оси ординат — процент больных с отчетливым транквилизирующим эффектом (учитывалась «глобальная» оценка). Из гистограммы следует, что доза

5 мг была эффективна у 10% больных, при назначении препарата в дозах 20—30 мг достигалось улучшение у 30% больных и, наконец, у 5% от общего количества больных дозу приходилось повышать до 50—60 мг в сутки. Затем по общепринятому методу на пробитной шкале строилась кривая зависимости эффекта от дозы и по методу Литчфильда и Уилксона и вычислялась 50% эффективная доза (т. е. доза, вызывающая эффект у 50% больных). Полученная

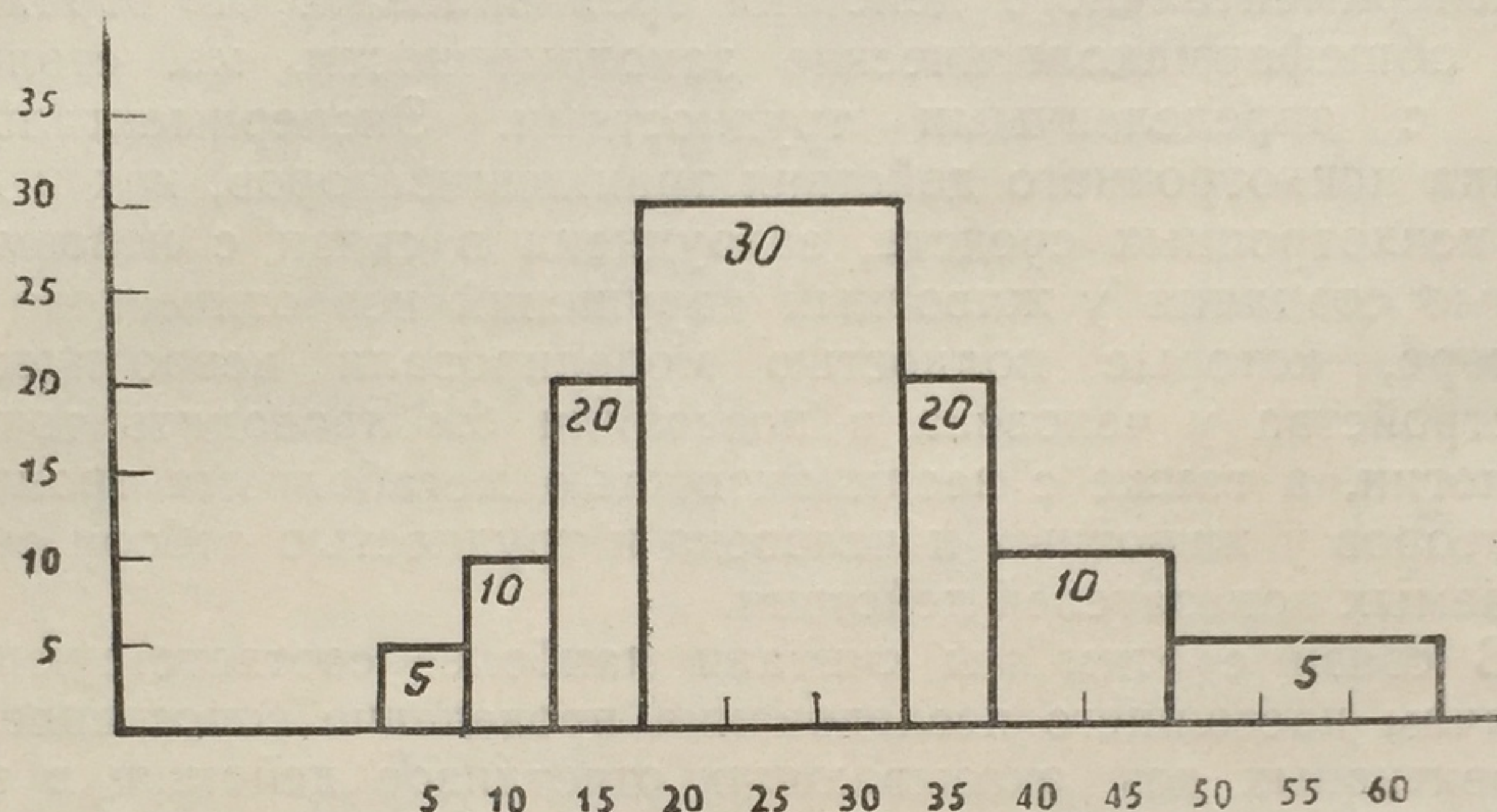


Рис. 2. Гистограмма эффективности диазепама по транквилизирующему действию («глобальное» действие).

На оси абсцисс — суточные дозы препарата в мг/кг.
На оси ординат — % больных с положительным эффектом.

клиническая ED_{50} сопоставлялась с ED_{50} , отображающей эффект препарата в эксперименте по различным видам действия. Сопоставление полученных данных показывает, что наилучшую корреляцию с клиническим транквилизирующим эффектом имеет активность препаратов по методике внешнего торможения (рис. 3). Высокая степень корреляции была установлена также по снотворному и противосудорожному видам действия, где для сопоставления использовалась активность веществ в эксперименте по потенцированию гексеналового сна и способности устранять максимальный электросудорожный припадок. Наибольшую корреляцию с показателями миорелаксантного действия транквилизаторов имели результаты экспериментов, отражающие нарушения координации движений по тесту вращающегося стержня.

Другим способом устранения при статической обработке ограничений, возникающих вследствие сопоставления разных

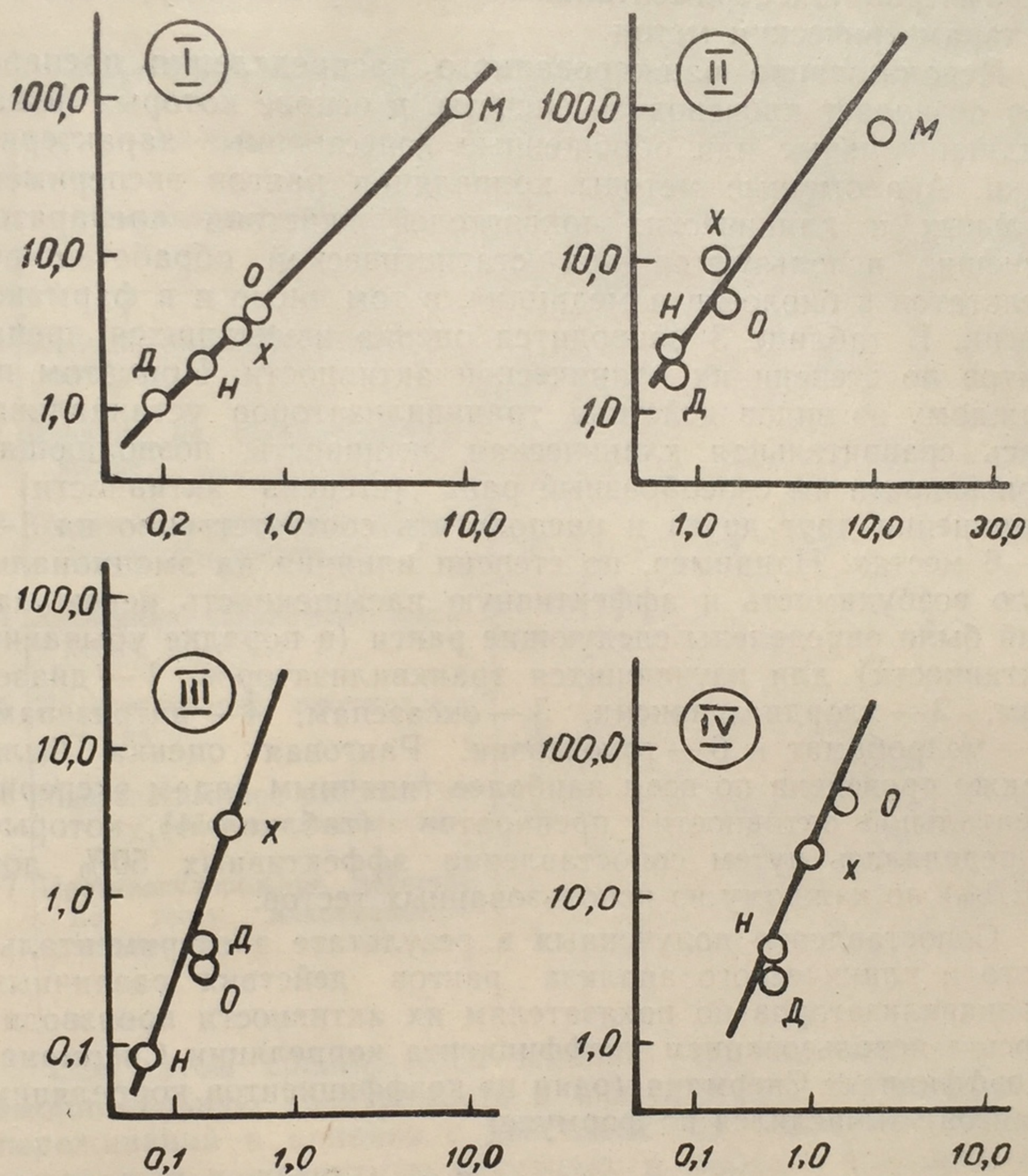


Рис. 3. Корреляции между клиническими и экспериментальными данными для некоторых транквилизаторов при сопоставлении эффективных доз.

На оси абсцисс — дозы препарата в мг/кг, оказывающие отчетливое действие в клинике по аксиолитическому (I), миорелаксantному (II), снотворному (III), и противосудорожному (IV) видам действия.

На оси ординат — ED₅₀ в мг/кг, характеризующие эффекты препарата по методике «внешнего торможения» (I), вращающегося стержня (II), потенцирования гексеналового сна (III) и максимального электрошока (IV).

Условные обозначения препаратов: H — нитразепам, Д — диазепам, О — оксазепам, X — хлордиазепоксид, М — мепробамат.

параметров (экспериментальных и клинических), является непараметрический метод.

Использование ранжированного распределения препаратов позволяет производить расчеты, в основе которых лежат индивидуальные или обобщенные качественные характеристики. Аналогичные методы корреляции рангов экспериментальных и клинических показателей действия препаратов успешно используются при статистической обработке результатов в биологии и медицине, в том числе и в фармакологии. В таблице 3 приводится оценка изучавшихся препаратов по степени их клинической активности. При этом по каждому из видов действия транквилизаторов устанавливалась сравнительная клиническая активность, позволяющая присваивать им своеобразный ранг (степень активности) в отношении друг друга и располагать соответственно на 1—2—6 местах. Например, по степени влияния на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность переживаний были определены следующие ранги (в порядке убывания активности) для изучавшихся транквилизаторов: 1 — диазепам, 2 — хлордиазепоксид, 3 — оксазепам, 4 — нитразепам, 5 — мепробамат и 6 — триоксазин. Ранговая оценка была также проведена по всем наиболее типичным видам экспериментальной активности препаратов (таблица 4), которые определялись путем сопоставления эффективных 50% доз (ED_{50}) по каждому из использованных тестов.

Сопоставление полученных в результате экспериментального и клинического анализа рангов действия различных транквилизаторов по показателям их активности производилось с использованием коэффициента корреляции Спэрмана. Коэффициент Спэрмана (один из коэффициентов корреляции рангов) вычислялся по формуле:

$$Rr = 1 - \frac{\sum d^2}{N^3 - N}$$

где d — разность между рангами, N число проб, \sum — знак суммы. Статистически достоверным считались величины коэффициента Спэрмана, превышающие 0,5 (Милле, Ван дер Варден).

На рис. 4 и 5 представлены результаты сопоставления логически оправданных наиболее типичных для транквилизаторов показателей клинической и экспериментальной активности с учетом их ранжирования.

№ п/п	
1	Вли ту
2	Вли ж
3	Под нв
4	Акт де
5	Пот го
6	Мно те
7	Про по эл

Пр
эмоцио
пережи
вызван
внешне
относ
ное, а
действ
Кан
ченных
говори
заторо
В свою
ментал
честве
с ними

Таблица 4

РАНГОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ
ПО АКТИВНОСТИ

№ п/п	Используемые методики	Диазепам	Нитразепам	Оксазепам	Хлордиазепоксид	Мепробамат	Триоксазин
1	Влияние на конфликтную ситуацию	3	1	4	2	5	6
2	Влияние на внешнее торможение	1	2	4	3	5	6
3	Подавление условного оборонительного рефлекса	3	1	4	2	5	6
4	Активация оперантного поведения	1	—	2	3	4	—
5	Потенцирование гексеналового сна	3	1	2	4	6	5
6	Миорелаксантное действие по тесту бокового положения .	4	2	3	1	5	6
7	Противосудорожное действие по тесту максимального электрошока	1	2	4	3	5	6

При этом сравнивается влияние транквилизаторов на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность переживаний в клинике с действием на экспериментально вызванную конфликтную ситуацию, а также с влиянием на внешнее торможение условнорефлекторной деятельности животного. На других диаграммах сопоставляются сомнолентное, активирующее, миорелаксантное и противосудорожное действие препаратов.

Как видно из значений коэффициента Спермана, обозначенных на рисунках, во всех рассмотренных случаях можно говорить о высоком уровне идентичности рангов транквилизаторов в сопоставляемых рядах показателей действия. В свою очередь это позволяет применять указанные экспериментальные показатели активности транквилизаторов в качестве существенных для предвидения сопоставлявшегося с ними своеобразия клинического эффекта.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить значимость прежде всего методики внешнего тор-

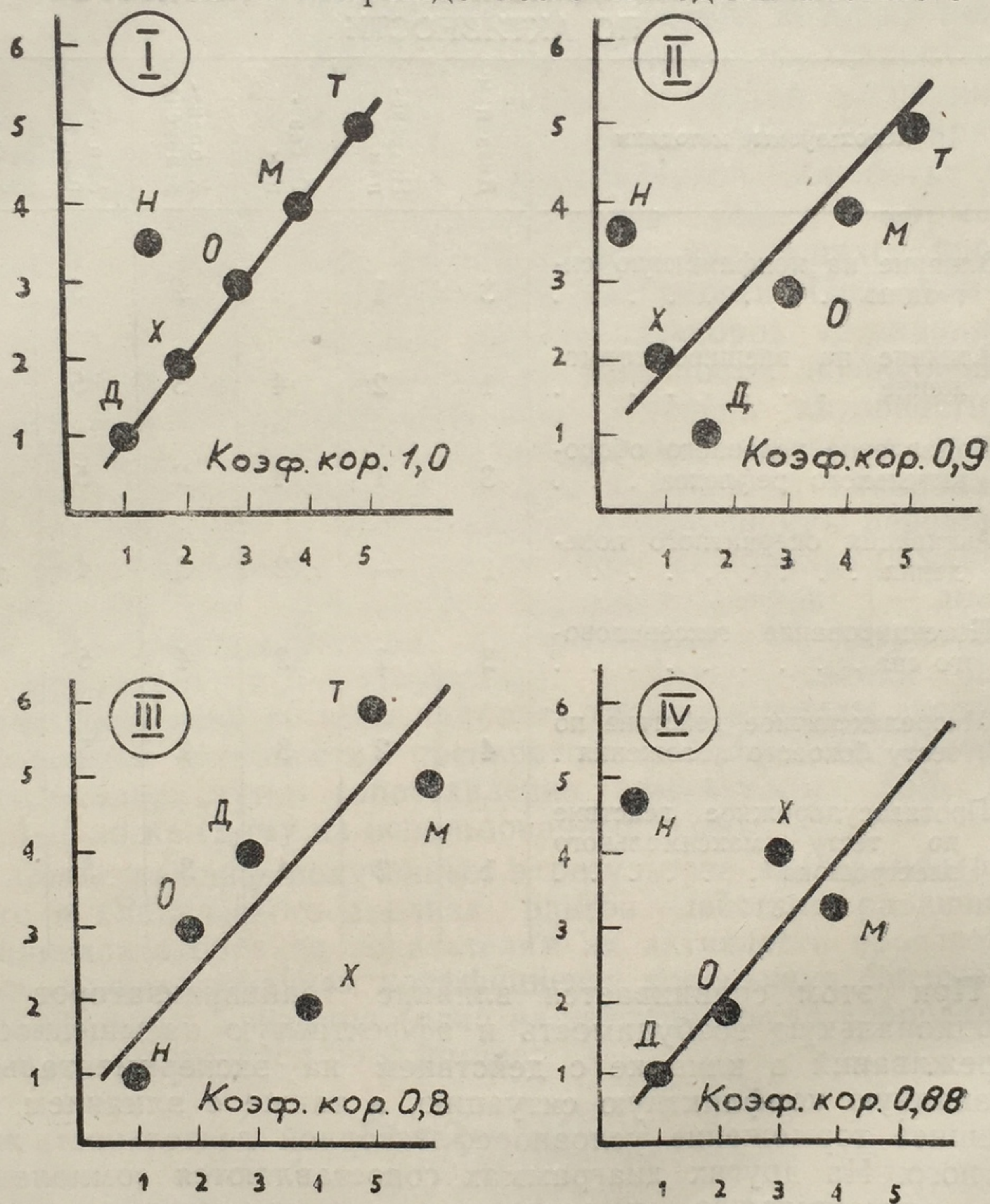


Рис. 4. Корреляция между клиническими и экспериментальными данными для некоторых транквилизаторов при ранговом сопоставлении.

На оси абсцисс — ранговые показатели активности в эксперименте. (I — внешнее торможение; II — конфликтная ситуация; III — потенцирование гексенала; IV — оперантное поведение).

На оси ординат — ранговые показатели активности в клинике. (I и II — действие на эмоциональную возбудимость; III — сомнолентное действие; IV — психоактивирующее действие).

можения и, в меньшей степени, конфликтной ситуации для глобальной оценки транквилизирующего действия препаратов, теста потенцирования гексеналового сна — для оценки

их сомнолентных свойств, методики максимального электрошока — для характеристики противосудорожного эффекта

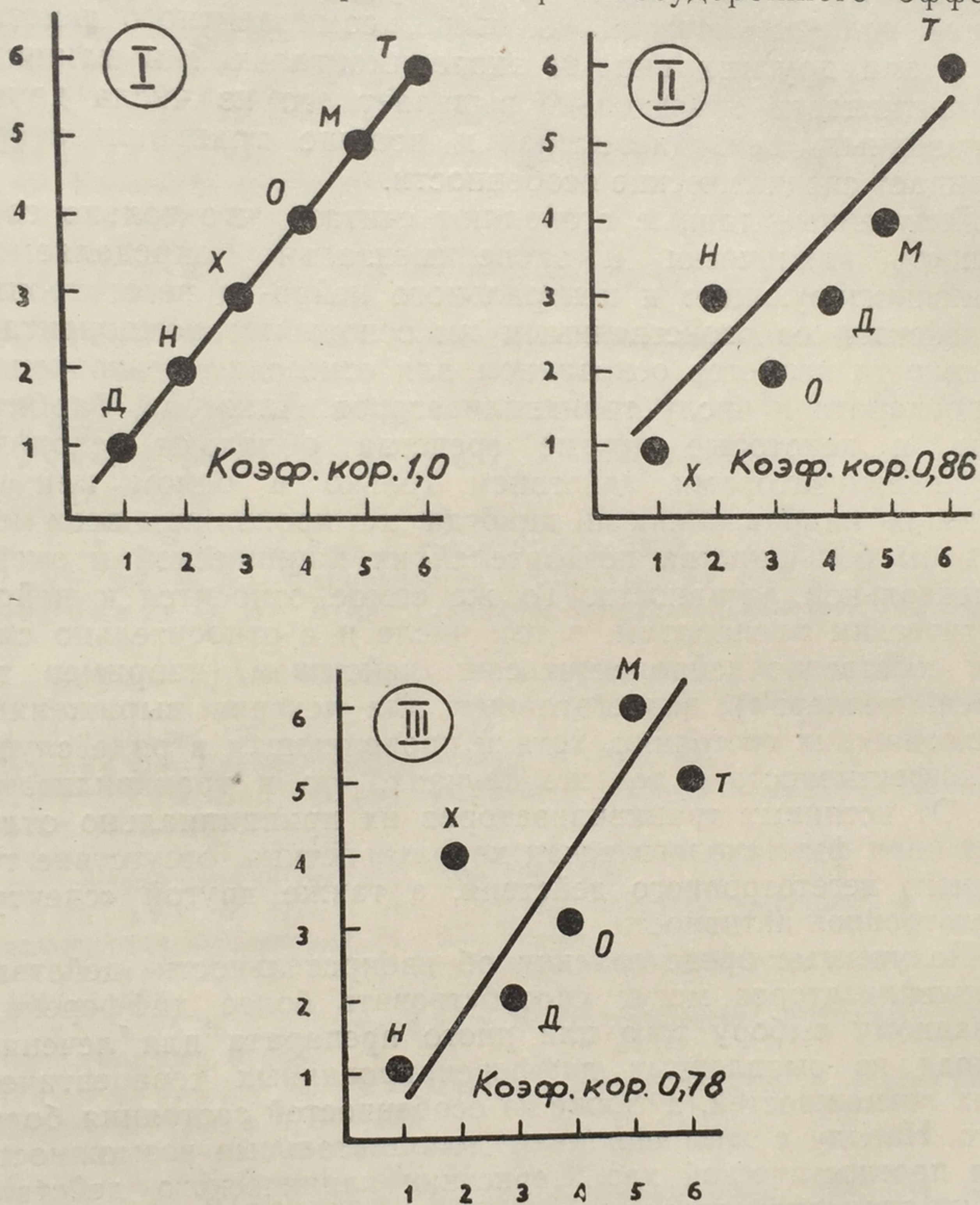


Рис. 5. Корреляция между клиническими и экспериментальными данными для некоторых транквилизаторов при ранговом сопоставлении.

На оси абсцисс — ранговые показатели активности в эксперименте.
(I — максимальный электрошок; II — боковое положение; III — угнетение условных рефлексов).

На оси ординат — ранговые показатели активности в клинике.
(I — противосудорожное действие; II — миорелаксантное действие;
III — психоседативное действие).

и т. д. Идентичность экспериментальных и клинических данных по большинству сравниваемых показателей возрастает

при исключении из ряда сопоставляемых транквилизаторов нитразепама. Преобладание в спектре активности этого препарата, как уже отмечалось выше, сомнолентного действия над всеми другими видами экспериментальной и клинической активности значительно выделяет его из числа других производных бензодиазепина и вообще транквилизаторов и придает специфические особенности.

Полученные данные позволяют считать, что только совокупность клинически и экспериментально определяемого транквилизирующего и центрального нейро- и вегетотропного действия со свойственными им основными компонентами активности является основанием для отнесения психотропного препарата к числу транквилизаторов. Алкоголь, барбитураты и некоторые другие средства обладают сходным с транквилизаторами действием только в одном или нескольких направлениях и никогда не проявляют всех или хотя бы большинства показателей их клинической и экспериментальной активности. То же самое относится к нейролептическим препаратам, в том числе и с относительно слабым собственно нейролептическим действием (например, терален, меллерил), недостаточным для лечения выраженных психотических состояний, хотя и проявляющих в ряде случаев эффективность в тех же случаях, что и транквилизаторы. От истинных транквилизаторов их принципиально отличает иная фармакологическая характеристика, отсутствие типичного вегетотропного действия, а также другой «спектр» психотропной активности.

Полученные представления об избирательности действия транквилизаторов могут способствовать более дифференцированному выбору того или иного препарата для лечения, исходя из выявленных дифференцированных терапевтических возможностей, а также из особенностей состояния больного. Наряду с этим они дают дополнительные возможности для прогностической характеристики клинического действия новых транквилизаторов.

ЛИТЕРАТУРА

А в р у ц к и й Г. Я.— Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М. 1964.

А в р у ц к и й Г. Я.— В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 15—25.

А в р у ц к и й Г. Я.— Клинические закономерности действия психотропных средств при лечении шизофрении. Диссертация докторская, М., 1968.

Александровский Ю. А., Прокудин В. Н.— Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1968, в. 8, 1231—1237.

Александровский Ю. А.— В кн.: Клиническая характеристика, профилактика и лечение осложнений, связанных с применением психотропных препаратов. М., 1968, 26—30.

Александровский Ю. А.— В кн.: Материалы пятого Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров, М., 1969, т. 1, 180—183.

Александровский Ю. А.— Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова (в печати).

Александровский Ю. А., Флейс Э. П., Прокудин В. Н.— Клиническая медицина, 1970, в. 9, 134—139.

Ван дер Варден— В кн.: Математическая статистика, М, 1960, 383.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1966, в. 1, 123—129.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Астахова А. В.— Фармакология и токсикология, 1970, 2, 149.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— Фармакология и токсикология, 1970 (в печати).

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Прокудин В. Н., Андронати С. А.— Фармакология и токсикология, 1970 (в печати).

Закусов В. В.— Фармакология и токсикология, 1964, 1, 107—121.

Кербигов О. В.— В кн.: Проблемы судебной психиатрии М., 1961, 10.

Клыгуль Т. А.— Фармакология и токсикология, 1968, 3, 259.

Машковский М. Д.— Журнал Всесоюзного химического общества им. Менделеева, 1970, № 2, 132—144.

Милле Ф.— Статистические методы. М. 1958, 306.

Прокудин В. Н. В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970, 294—298.

Прокудин В. Н.— В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний, М., 1968, 102—105.

Прокудин В. Н.— В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний, М, 1969, 76—78.

Раевский К. С., Батулин Ю. М.— Фармакология и токсикология, 1963, 5, 551.

Раевский К. С., Тимофеев В. А.— Бюллетень экспериментальной биологии, 1965, 6, 114.

Снежневский А. В.— Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1960, в. 1, 91—108.

Bastian, J.— J. Pharmacol. exp. Ther. 1959, 127, 75.

Bayer W.— Nervenarzt, 1957, 28, 100—107.

Corne, S., Pickering, R.— Psychopharmacologia, 1967, 11, 65.

Degkwitz, R.— Leitfaden der Psychopharmakologie, Stuttgart, 1967, 512.

Delay, J., Deniker, P.— Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. Paris, 1961.

Deniker, P.— Rev. pathol. compt et med. exp. 1969, 69, 801, 101—108.

Dunham, N. W.— J. Amer. pharmacol. ass. Sci. 1957, 46, 208.

Hesbacher, P. I., Rickels, K., Weise, C.— Arch. gen. Psychiat. 1968, 18, 5, 595—600.

Kraepelin, E.— ZschrGenNeurol. u. Psychiat. 1920, 62, 1.

Lambert, P., Revol, L.— Presse med. 1960, 68, 41.

Lichtfield, J. T., Wilcoxon, F.—J. Pharmacol. exp. Ther. 1949, 96, 99.

Schmitt, W.—Psychiatrische Pharmakotherapie. Heidelberg, 1965, 1, 232.

Swinyard, E. A., Brown, W. C., Goodman, L. S.—J. Pharmacol. exp. Ther. 1952, 106, 319.

Toman, J. E., Swinyard, E. A., Goodman, L. S.—J. Neurophysiol. 1946, 9, 231.

To the problem of comparisons between the clinical and pharmacological effects of tranquillizers

Y. A. Alexandrovsky, T. A. Klygyl, V. N. Prokudin

The most characteristic properties of tranquillizers are studied as regards their pharmacological effects (tranquillizing in the proper sense, activating, sedative, hypnotic, myorelaxant, anticonvulsant) as well clinical ones (the influence on emotional excitability, affect-loaded experiences, anxiety, fear, irritability, fatigue, depression, obsessive states and phobias, cenesthopathic-hypochondrical disorders etc).

Experimental and clinical data are compared by means of rang correlation and equivalent dosage methods. Significant correlation found on some important effects enables to develop the concept of tranquillizers. It also makes possible to prognosticate tranquillizing effects in new substances.

При
ческих
изучени
нервной
следова
дупреж
стоты
у боль
данных
электри
В ли
что у б
зина в
ние в б
ного ст
ных, ос
тех же
пульса
случаев
частота
ставлен
было от
ния час
нии дав
чаев пу
одновре

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕ- МЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ АМИНАЗИНА, СТЕЛАЗИНА И ГАЛОПЕРИДОЛА

Т. С. МЕЛЬНИКОВА, В. В. АРШАВСКИЙ
(Москва)

Применение в лечебной практике различных нейролептических препаратов приводит к необходимости детального изучения изменений показателей вегетативной и центральной нервной системы при введении этих веществ. Результаты исследований в этом направлении важны не только для предупреждения резких отклонений показателей давления, частоты сердечных сокращений и дыхания во время лечения у больных, но и для трактовки многих экспериментальных данных, полученных при изучении влияния препаратов на электрическую активность мозга.

В литературе есть указания (Б. И. Шестаков, 1964 и др.), что у больных шизофренией при однократном приеме аминазина в дозе 100 мг и стелазина в дозе 10 мг кровяное давление в большинстве случаев понижалось на 10—20 мм ртутного столба, хотя иногда оно не изменялось, а у ряда больных, особенно при приеме аминазина, даже повышалось в тех же пределах. Стелазин вызывал значительное урежение пульса (на 3—20 ударов в минуту), аминазин же в ряде случаев учащал пульс до 30 ударов в минуту, хотя иногда частота пульса не изменялась или уменьшалась. При сопоставлении динамики изменений давления и частоты пульса было отмечено, что в случаях повышения кровяного давления частота пульса практически не изменялась. При снижении давления под влиянием аминазина в большинстве случаев пульс учащался, а при приеме стелазина — урежался одновременно с падением кровяного давления.

А. Я. Раппепорт (1964) также отмечала урежение ритма сердечных сокращений у больных при введении стелазина, но при отсутствии гипотензивного действия.

Ряд авторов (О. П. Вертоградова, А. Я. Гофман и др., 1962) впервые отметили, что сразу после приема стелазина повышение артериального давления на 20—40 мм ртутного столба сменяется его падением на 10—20 мм ртутного столба по сравнению с исходной величиной. Пульс и дыхание при этом несколько учащаются.

При введении галоперидола (per os в каплях) при суточной дозе 0,5—1 мг Ю. А. Александровский и В. М. Каменская (1964) отмечали у больных учащение пульса через 10—15 минут после введения.

Задачей наших экспериментальных исследований было проследить изменения частоты сердечных сокращений и дыхания у одних и тех же животных при однократном введении (внутримышечно) 1—0,5 мг/кг аминазина, 0,2—0,1 мг/кг стелазина и 0,01—0,02 мг/кг галоперидола, т. е. именно тех доз, которые позволяют выявить особенности действия этих веществ в электроэнцефалограмме.

В специальной серии опытов производилась непрерывная регистрация кровяного давления у кроликов до введения препарата и в течение 2—2,5 часов после внутримышечной инъекции одного из нейролептиков. Под анестезией канюля вводилась в бедренную артерию. Регистрация производилась на двухканальном электроманометре типа ЭМ-2-01 венгерской фирмы «Орион» с осциллографической записью.

У разных особей наблюдались колебания артериального давления в пределах 160/90 до 100/70 мм ртутного столба, причем у одного и того же животного без введения препарата артериальное давление изменялось в пределах 5—10 мм ртутного столба, периодически нарастая и падая, с длительностью «волны» 2—3 секунды (20—30 в минуту).

Через 5 минут после введения аминазина давление незначительно падало и через 30—45 минут уменьшалось на 5—15 мм ртутного столба, а затем медленно возвращалось к исходному уровню (через 1,5—2 часа). Эффект от стелазина и галоперидола наступал также через 5 минут. Незначительное падение давления наблюдалось через 30—45 минут и составляло 15—20 мм ртутного столба. При введении галоперидола нормализация наступала через 45—60 минут, а под воздействием стелазина величина кровяного давления не достигала исходного уровня даже через 2—2,5 часа.

Таким образом, небольшие дозы аминазина, стелазина и галоперидола вызывают однотипную реакцию в виде незначительного падения артериального давления на 5—20 мм ртутного столба, но продолжительность этой реакции бывает разной. Однако степень достоверности этой реакции невысока ввиду значительных колебаний давления у интактного животного.

Резерпин же, введенный для контроля в дозе 0,5 мг/кг, вызвал резкое падение артериального давления через 5 минут после введения; через 20 минут давление падало на 50—40 мм ртутного столба, но через 1,5—2 часа восстановилось до исходного уровня (изменение кровяного давления — рис. 1).

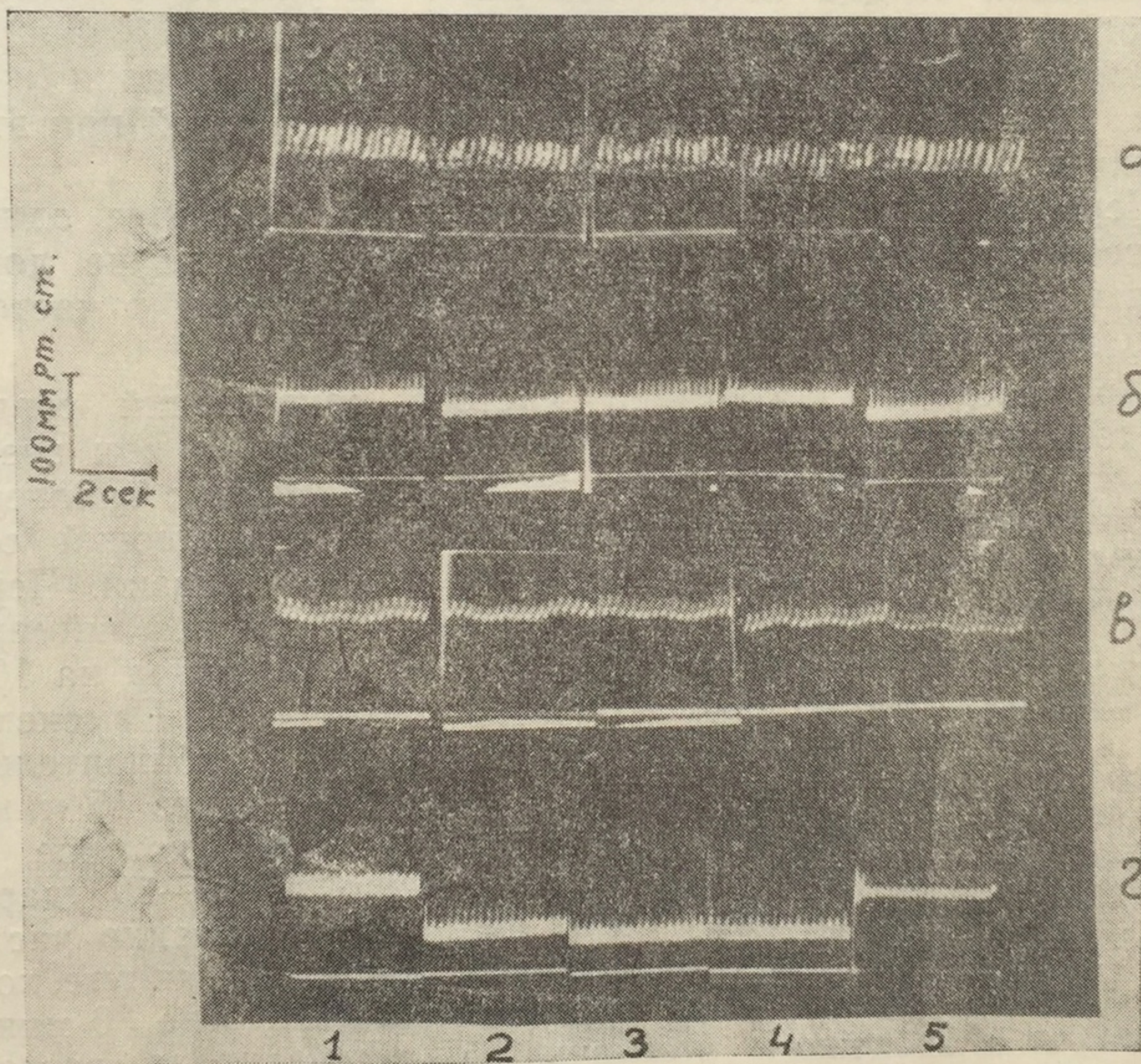


Рис. 1. Изменение кровяного давления при введении нейролептических препаратов.

а — аминазина, б — стелазина, в — галоперидола, г — резерпина.
1 — до введения препарата, 2 — через 15 минут, 3 — через 30 минут,
4 — через 1 час, 5 — через 1,5—2 часа после введения.

Измерение частоты сердечных сокращений и дыхания до введения и в течение 1,5—4 часов после внутримышечной инъекции описанных выше доз нейролептических препаратов производилось при мягкой фиксации кролика в станке. Каждое животное получало все три препарата с интервалом 4—5 дней. Запись осуществлялась на двух каналах электроэнцефалографа с одновременной записью электроэнцефалограммы.

До введения препарата частота сокращений сердца у различных животных варьировала от 190 до 310 ударов в минуту, а дыхание — от 32 до 75 в минуту. У одного и того же животного при непрерывной регистрации в спокойном состоянии и при отсутствии внешних раздражителей частота сокращений сердца изменялась на 1—5 ударов в минуту, частота дыхания — на 1—10 в минуту. Любой внешний раздражитель особенно резко увеличивал частоту дыхания (иногда на 30 в минуту), частота сердечных сокращений при этом увеличивалась на 10—20 ударов в минуту.

Через 5 минут после внутримышечного введения одного из нейролептических препаратов в указанных выше дозах наблюдалось резкое изменение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений.

При введении аминазина частота сокращений сердца всегда возрастала на 10—50 ударов в минуту, а при введении стелазина — уменьшалась на 5—10 в минуту; галоперидол также вызывал уменьшение частоты сокращений сердечной мышцы в тех же пределах, что и стелазин. Через 15 минут после инъекции аминазина частота сокращений сердца оставалась увеличенной по сравнению с исходной на 10—50 ударов, а иногда еще несколько учащалась. Изменения при стелазине через 15 минут оставались приблизительно такими же, как и через 5 минут. Галоперидол через 15 минут после инъекции вызывал дальнейшее урежение, которое, по сравнению с фоновой записью, составляло до 40—50 ударов в минуту. Через 30 минут после инъекции аминазина частота оставалась все такой же высокой, как на 15 минуте, хотя дальнейшего увеличения ее не наблюдалось. После 30 минут в опытах с введением стелазина и галоперидола частота сердечных сокращений начинает возвращаться к исходным величинам; но при введении галоперидола все же отмечается значительное замедление (на 20—25 ударов), тогда как отклонения в опытах со стелазинном составляли всего 5—7 ударов в минуту. Через 1—1,5 часа после введения аминази-

на величина сокращений сердца достигла исходных показателей. После инъекции стелазина и галоперидола частота также приближается к исходным величинам через 1—1,5 часа. В дальнейшем отмечаются небольшие колебания от исходных величин на 5—10 ударов как в сторону урежения, так и в сторону учащения (изменение частоты сердечных сокращений — рис. 2).

Количество
сокраще-
ний в ми-
нуту

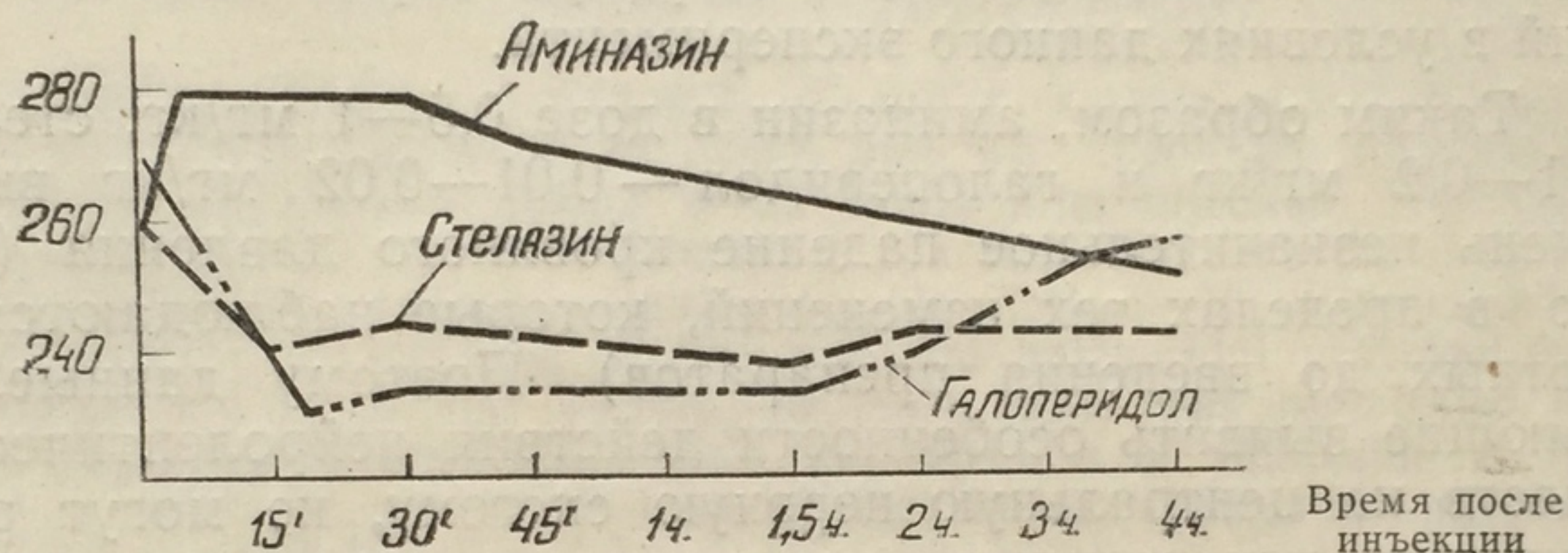


Рис. 2. Изменение частоты сердечных сокращений при введении нейролептических препаратов (объяснение в тексте).

Изменение частоты дыхания при введении препаратов не выявило такой четкой картины, как изменение частоты сердечных сокращений. В большинстве случаев не наблюдалось параллелизма между изменениями частоты дыхания и сердечных толчков, хотя в первые 5—30 минут после введения

Частота
дыхания
в минуту

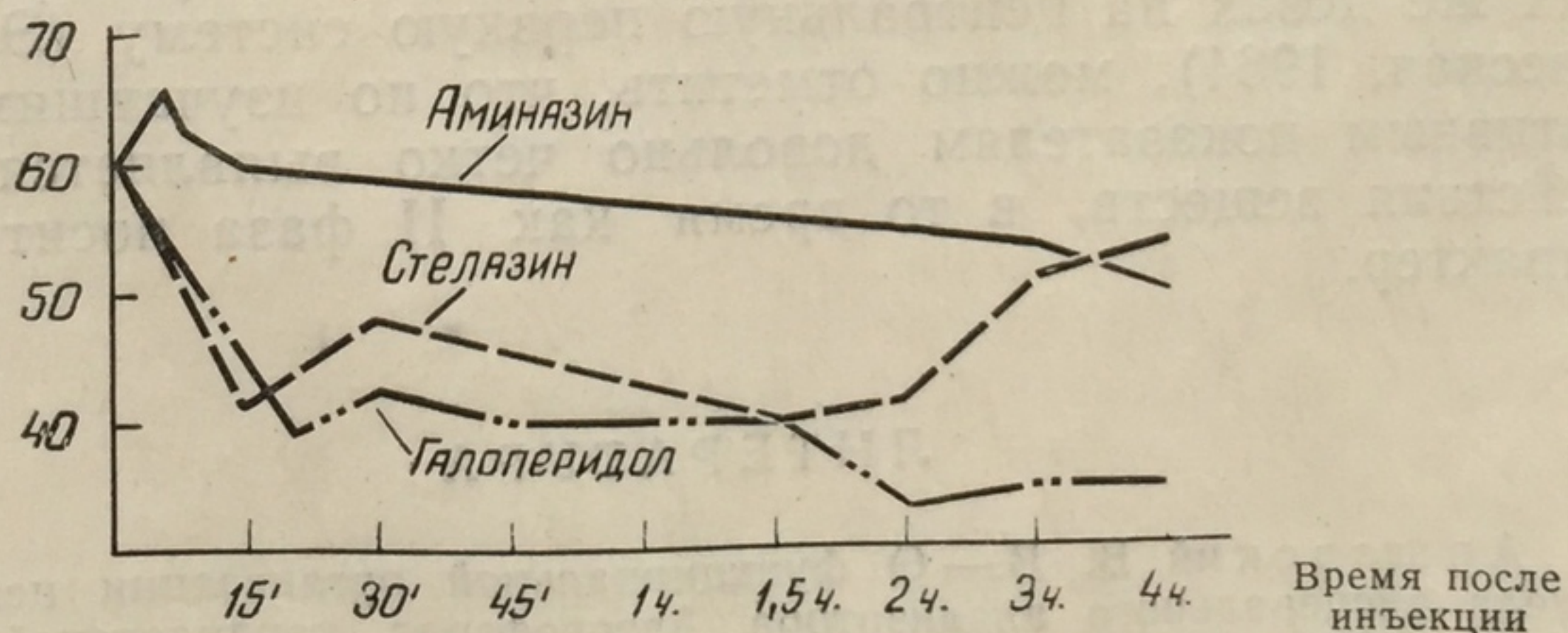


Рис. 3. Изменение частоты дыханий при введении нейролептических препаратов (объяснение в тексте).

аминазина в большинстве опытов регистрировалось учащение дыхания, а после введения галоперидола и стелазина его урежение (изменение частоты дыхания — рис. 3).

Очевидно, эта недостаточно четкая закономерность в изменении частоты дыхания по сравнению с весьма наглядной картиной изменения частоты сердечных сокращений может быть связана с тем, что при введении нейролептических препаратов значительно изменяется реактивность центральной нервной системы (животные бурно реагируют на любое афферентное раздражение) и дыхательная система, как более лабильная, выявляет более широкую вариабельность изменений в условиях данного эксперимента.

Таким образом, аминазин в дозе 0,5—1 мг/кг, стелазин — 0,1—0,2 мг/кг и галоперидол — 0,01—0,02 мг/кг вызывают очень незначительное падение кровяного давления (примерно в пределах тех изменений, которые наблюдаются у животных до введения препаратов). Поэтому данные, позволяющие выявить особенности действия нейролептических веществ на центральную нервную систему, не могут рассматриваться как результат изменения кровяного давления (Аршавский, 1966).

Особенно интересен тот факт, что при однотипном влиянии препаратов на механизмы, регулирующие кровяное давление, выявлено различное влияние их на системы, регулирующие частоту дыхания и сердечных сокращений. Не исключено, что эти особенности связаны с влиянием изучаемых нейролептических препаратов на различные структуры центральной нервной системы.

Сопоставляя данные, полученные в этой работе, с выявленной по данным ЭЭГ разностью действия препаратов в таких же дозах на центральную нервную систему (Э. С. Толмасская, 1964), можно отметить, что по изучавшимся вегетативным показателям довольно четко выявляется I фаза действия веществ, в то время как II фаза носит стертый характер.

ЛИТЕРАТУРА

Аршавский В. В.—О функциональной организации центрального отдела висцерального анализатора. Автореферат кандидатской диссертации. М., 1966.

Вертоградова О. П., Гофман Д. Я., Курапова Г. М., Титаева М. А.—В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 175.

Каменская В. М., Александровский Ю. А.—Журнал невропатологии и психиатрии, 1964, 64, 6, 986.

Раппеорт А. Я.—В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 18.

Толмасская Э. С.—В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 41.

Шестаков Б. И.—В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний Л., 1964, 155.

The characteristics of the indications of vegetative nervous system during injection of aminazine, stelazine and haloperidol

T. S. Melnikova, W. W. Arshavsky

It was studied changes of frequency of cardial systoles and respiration by rabbits after single injection of drugs and was made the registration of blood tension before and during 2—2,5 hours after injection. The blood tension sinked at 5—15 mm for different preparates. Increase the frequency of cardial systoles was investigated in the first 5—10 minutes after injection of aminazine. Injection of stelazine and haloperidol provoked depletion of frequency of cardial systols. In most cases was registrated increase the frequency of respiration after the injection of aminazine at the first 5—30 minutes. To time was investigated its depletion after injection stelazine and haloperidol.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО - МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФРЕНОЛОНА

О. В. КОНДРАШКОВА, А. П. СОКОЛОВА,
С. А. ГОРБАТЕНКО
(Москва)

Френолон находит применение в психиатрической практике как большой и малый транквилизатор. Этот препарат наряду с нейроседативным действием обладает стимулирующим и тимолептическим влиянием. Тщательное изучение особенностей психотропного действия френолона позволило использовать его для широкого применения как при шизофрении, так и при других нозологических формах психозов. Френолон оказался эффективным при ступорозных и субступорозных состояниях, возникающих в течение всех форм шизофрении; при приступообразном течении параноидной шизофрении как при наличии обострения состояния с развернутой галлюцинаторно-параноидной симптоматикой, так и при безремиссионном неблагоприятном затяжном течении заболевания с выраженным дефектом; при острой и вялотекущей шизофрении с преобладанием апатико-абулической симптоматики или ипохондрическо-сенестопатических расстройств у больных поздней шизофренией с депрессивно-параноидным синдромом и при обострении давнего вялотекущего процесса в пожилом, а также старческом возрасте.

Учитывая безопасность применения френолона, его комплексное, «антипсихотическое», выраженное стимулирующее, а также тимолептическое действие, нами установлена целесообразность его применения больным шизофренией не только при наличии у них сопутствующих соматических заболеваний, но и витальным показаниям при опасных, упорных отказах от приема пищи.

В данной работе приводятся результаты морфологического исследования при хроническом введении средне-тера-

певтической дозы френолона. Для этих целей были выбраны крысы-самки весом 160—170 г.

Все животные были разделены на шесть групп по 6 животных в каждой. Френолон вводился пяти группам животных в средней терапевтической дозе 0,3 мг/кг подкожно в сутки из расчета 0,2 мл раствора на 100 г веса тела.

Первая группа животных забивалась через две недели после ежедневного введения препарата, вторая — через 4 недели, третья — через 6 недель, четвертая и пятая исследовались на обратимость и забивались, соответственно, через 2 и 4 недели после прекращения 6-недельного введения препарата. Шестая группа животных являлась контрольной. Животные забивались методом декапитации.

На вскрытии животных имели место лишь явления незначительного полнокровия сосудов мягких мозговых оболочек головного мозга и внутренних органов, чаще печени и почек. Это явление несколько больше выступало у животных после 2—4-недельного срока опытов.

Данные морфологического исследования

Проведенное микроскопическое изучение состояния различных структурных образований головного мозга и внутренних органов позволило установить некоторые морфологические изменения в структурах центральной нервной системы, более или менее типичные для каждого срока хронического введения препарата (2 недель, 4 недель и 6 недель). Так, через 2 недели в головном мозгу — цитоархитектоника коры мозга не обнаружила изменений. Основная масса нейронов отличалась признаками небольшого набухания клеточных тел, их ядер и явлениями небольшого гиперхроматоза части клеточных элементов. Другая часть нейронов различных слоев коры отличалась некоторой гипохромностью цитоплазмы нейронов. Тигроидная субстанция большинства нейронов была в состоянии мелкого распыления и гомогенизации. Вокруг ядер, близ ядерной оболочки определялся крупнозернистый характер тигроида во многих нейронах.

В подкорковых образованиях состояние нейронов характеризовалось гипохромностью окраски и небольшими признаками набухания клеточных тел, их ядер в части нейронов. В стволовых образованиях мозга нейроны были с хорошо выраженными тинкториальными свойствами. Отдельные нейроны ядерных групп отличались небольшой гиперхром-

ностью окраски и признаками набухания отростков. Во многих нейронах четко определялась гранулярная структура тигроида. Нейроны области ретикулярной формации ствола мозга отличались гипохромностью окраски и признаками умеренного набухания клеточных тел отростков и их ядер. Клетки Пуркинье мозжечка — с небольшими признаками набухания клеточных тел и их отростков.

Через 4 недели. Нарушения цитоархитектоники коры мозга не отмечалось. Тинкториальные свойства нейронов коры были выражены хорошо. Основная масса нейронов обнаруживала нерезко выраженные признаки набухания клеточных тел и ядер. Значительная часть нейронов находилась в состоянии умеренного гиперхроматоза, причем такие нейроны встречались в различных слоях коры. Обращал внимание в общем полиморфизм состояния нейронов.

В области подкорковых образований преобладающими являлась некоторая гипохромность окраски нейронов с признаками набухания клеточных тел и их ядер. В стволовых образованиях мозга (в области варолиева моста продолговатого мозга) отмечались сравнительно хорошо выраженные тинкториальные свойства нейронов и некоторый полиморфизм — в интенсивности их окраски. Нейроны области ретикулярной формации ствола отличались гипохромностью окраски и признаками набухания их отростков. В мозжечке клетки Пуркинье — с признаками небольшого набухания клеточных тел, отростков.

Через 6 недель, как и в предыдущие сроки, цитоархитектоника коры мозга оставалась сохранной и гистологические изменения носили такой же характер, как и в предыдущий 4-недельный срок опытов. В несколько большей степени встречались просветленные нейроны в различных слоях коры.

Таким образом, морфологические изменения нейронов коры мозга и его подкорково-стволовых образований после 2-недельного применения френолона характеризовались закономерными явлениями набухания клеточных тел, ядер и отростков нейронов. При этом наибольшая выраженность этого явления имела место в области коры мозга и встречалась как в гиперхромных нейронах, так и в просветленных. Обращал внимание некоторый полиморфизм состояния нейронов, а именно — часть нейронов имела признаки выраженного гиперхроматоза цитоплазмы, а другая часть не отличалась этим, цитоплазма нейрона была просветлена, тиг-

роидная субстанция находилась в состоянии мелкозернистого распыления, располагаясь в виде зернистых скоплений лишь в перинуклеарных зонах. В подкорковых структурах имела место гипохромность окраски, а в стволовых образованиях выступал также некоторый полиморфизм состояния нейронов в различных ядерных группах.

После 4-недельного применения френолона характер морфологических изменений оставался таким же как и при 2-недельном сроке (небольшое набухание нейронов, полиморфизм состояния их в отношении гиперхроматоза) и степень выраженности оставалась в тех же пределах и не превосходила изменений, обнаруженных в предыдущем сроке. Такой же характер изменений оставался и после 6-недельного срока опытов.

Следует отметить, что обнаруженный полиморфизм окраски нейронов, главным образом, корковых, выражает, по-видимому, различные их функциональные состояния.

Исследование обратимости изменений после хронического введения препарата показало, что в головном мозгу через 2 недели после прекращения введения препарата ослабевали обнаруженные изменения нейронов в виде набухания и к месячному сроку исчезали совершенно.

Состояние глии. Астроцитарная глиа при длительном воздействии френолона проявляет определенную реактивность и динамику изменений, активируясь под воздействием этого препарата. Так, после 2-недельного применения френолона отмечалась умеренная пролиферативная реакция астроцитарной глии в различных отделах мозга. Преобладали клетки со светлыми, слегка набухшими ядрами с зернистым характером хроматина в них.

После 4-недельного применения френолона наблюдалась уже выраженная пролиферативная реакция астроцитарной глии как в коре мозга, так и в белом веществе различных отделов его. Преобладающими являлись сохранные астроциты и лишь в небольшой части клеточных элементов отмечались признаки дистрофических изменений в виде гиперхромного окрашивания ядер и исчезновения отростков.

После 6-недельного применения френолона имела место умеренно выраженная пролиферативная реакция астроцитов в различных отделах мозга. В небольшом количестве встречались клеточные элементы с признаками дистрофических изменений в виде гиперхромности окраски ядер и клеточных тел.

Через 2 недели после прекращения 6-недельного введения френолона состояние астроцитарной глии было представлено умеренной пролиферативной реакцией, без выраженных патологических изменений. Такое же состояние оставалось и через месяц после прекращения опытов.

Олигодендроглия как в различные сроки хронического введения френолона, так и в последующие сроки обнаруживала признаки пролиферации, набухания ядер клеточных элементов и состояние нерезко выраженного отека клеточных элементов.

Микроглия при хроническом применении френолона на всех сроках (2, 4, 6 недель, а также и через 2—4 недели после прекращения хронического введения препарата) не проявляла реактивных сдвигов под влиянием френолона.

Внутренние органы

Печень. Длительное введение препарата на протяжении 2, 4 и 6 недель не вызывало грубых морфологических изменений и признаков дистрофии печеночной паренхимы. Изменения ограничивались типом общей реакции печеночных элементов в виде набухания протоплазмы и полиморфизма состояния ядер в отношении интенсивности их окраски и величины, выступающие заметно, главным образом, в первые 2 недели применения препарата и слабеющие в своей выраженности к месячному и полуторамесячному сроку.

Постоянными на всех сроках введения препарата имели место явления умеренного полнокровия с признаками небольшого межуточного отека ткани, ярче представленного вокруг центральных вен. После 2-недельного применения френолона выявилась заметная реактивность ретикуло-эндотелиальных элементов органа в виде пролиферации в периваскулярных зонах печеночных триад, с заметным уменьшением реакции этих элементов при дальнейшем применении препарата.

Морфологическое исследование обратимости изменений в печени после длительного введения препарата показало, что уже через 2 недели после прекращения его введения не удалось обнаружить признаков морфологических сдвигов.

Почки. При хроническом применении френолона после 2 недель в почках отмечались пролиферативные явления клеточных элементов капиллярных петель клубочков. Через 4 недели эти явления приобретали несколько большую яркость,

оставаясь по существу такими же и после 6-недельного применения френолона. Эпителий извитых канальцев после всех сроков хронического применения френолона обнаруживал признаки умеренного набухания. Изменения клубочков и эпителия выступали на фоне умеренного межуточного отека ткани органа.

В опытах на обратимость через 2 недели после прекращения введения френолона имелись признаки обратного развития обнаруженных ранее изменений клубочков почек. Через 4 недели наблюдалось дальнейшее ослабление признаков измененного состояния клубочков и почечного эпителия. Межуточный отек ткани исчезал уже после 2-недельного срока по окончании хронического опыта.

Следовательно, констатировалась сравнительно медленная, но все же явная обратимость обнаруженных изменений в клубочковом и канальцевом аппаратах почек после хронического применения френолона.

Таким образом, обобщая данные микроскопического исследования действия френолона при хроническом его применении на протяжении 2, 4 и 6 недель в головном мозгу выявились умеренно выраженные общие реактивные изменения нейронов, главным образом, корковоподкорковых образований в виде набухания нейронов и гиперхроматоза клеточных элементов, которые заметнее выступали в первые 2 недели опытов и не усиливались в последующие сроки. Со стороны глии мозга, астроцитарной и олигодендроглии обнаружались четкие пролиферативные реакции с набуханием ядер и наличием делящихся форм, что свидетельствует о стимуляции этого рода глии под влиянием френолона. Микроглия в хронических опытах, как и в острых, не обнаружила реактивности на препарат.

Во внутренних органах (печени, почках) выявились признаки определенных сдвигов в виде набухания паренхиматозных элементов на фоне умеренного полнокровия и межуточного отека органов, которые опять-таки обнаруживались к 2-недельному сроку, оставаясь по характеру такими же к месячному и полуторамесячному сроку опытов.

Из внутренних органов изменения в печени исчезали уже через 2 недели после прекращения введения препарата, а в почках обнаруженные изменения несколько задерживались и исчезали к месячному сроку.

Таким образом, хронические исследования действия френолона позволяют констатировать в общем сравнительную

безвредность действия, представленную картинами общих реактивных изменений как в центральной нервной системе, так и во внутренних органах, и сравнительно раннее исчезновение (2 недели — 1 месяц) тех структурных сдвигов, которые были обнаружены при хроническом 6-недельном введении препарата.

Возникновение пролиферативной реакции астроцитарной глии и олигодендроглии в головном мозгу под влиянием хронического применения френолона позволяет высоко оценивать его стимулирующую терапевтическую эффективность в плане оценки значения реактивности глии под влиянием действия различных терапевтических средств при шизофрении, на что указывал еще на заре активной терапии психозов известный отечественный нейрогистолог П. Е. Снесарев.

ЛИТЕРАТУРА

А в р у ц к и й Г. Я.— В кн.: Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964 г.

А м б р у м о в а А. Г.— В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964 г., стр. 123—124.

Б е с е р м е н и З.— В кн.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров, т. IV, в. 2. М., 1965 г., стр. 344—347.

Б о р ш и И.— В кн.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров, т. IV, в. 2. М., 1965 г., стр. 339—344.

Г о р н о с т а е в А. И.— В кн.: Проблемы гериатрии в клинике нервных и психических заболеваний. Киев, 1965, стр. 198—200.

К о н д р а ш к о в а О. В.— Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1964, 4, стр. 603—608.

К о н д р а ш к о в а О. В.— В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964 г. стр. 134—136.

К о н д р а ш к о в а О. В.— Некоторые особенности психотропного действия френола. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, стр. 173—181.

К о н д р а ш к о в а О. В., С о к о л о в а А. П., П о л я к о в а Н. Б.— В кн.: Вопросы психофармакологии. М., стр. 472—478.

К о н д р а ш к о в а О. В., С о к о л о в а А. П., П о л я к о в а Н. Б.— В кн.: 2-й съезд невропатологов и психиатров. Тезисы. Л., 1967 г. стр. 599—600.

П а в л о в а И. В., Ц у ц у л ь к о в с к а я М. Я.— Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1964 г., 64, 1, стр. 125—131.

Experimentally-morphological study of the chronic action of phrenolon

O. V. Kondrashkova, A. P. Sokolova, S. A. Gorbatenko

The chronic use of phrenolon rised to the swelling and hyperchromatosis of neurons by rats, especially for the first 2 weeks. It was observed

proliferation of macroglia and oligodendroglia that indicated on the stimulation of glia by phrenolon. The microglia had any changes. In liver and kidneys was observed swelling of parenchymatous elements against the background the moderate hyperemia and intermediate oedema by the second week. The changes in liver reduced by the second week and in the kidneys they decreased by the first month. The authors emphasized the stimulating action of phrenolon.

ВЛИЯНИЕ СТЕЛАЗИНА НА СОДЕРЖАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В НЕЙРОНАХ КРЫС

Б. С. ШОРНИКОВ
(Москва)

Использование нейрофармакологических препаратов в клинике психических заболеваний усилило интерес биохимиков, клиницистов и патоморфологов к изучению механизма действия психотропных веществ на организм. Одним из таких аспектов является изучение влияния нейролептиков на метаболизм белков и нуклеиновых кислот в организме животных. Этот аспект исследования связан с работами Хидена и его сотрудников (Хиден, 1963), которые показали, что введение некоторых химических агентов, в том числе и нейролептиков, приводит к увеличению содержания нейрональной РНК и соответствующему уменьшению содержания глиальной РНК. В работе Гоша и его сотрудников (1967) не было отмечено каких-либо заметных изменений в содержании рибосомальной РНК и химических компонентов нуклеотидов рибосом интактных и обработанных хлорпромазином крыс.

Столь противоречивое толкование такого важного аспекта, как метаболизм нуклеиновых кислот при введении нейротропных веществ, сделало необходимым проверить количественное содержание нуклеиновых кислот в нейронах сенсомоторной области головного мозга крыс на гистологических срезах при однократном введении стелазина и у интактных животных.

Объектом изучения являлись нелинейные белые крысы-самцы весом 120—150 г. Животным однократно вводился стелазин в дозе 0,5 мг/кг живого веса животного. Через 4 часа после однократного введения препарата животные забивались декапитацией в 6—8 часов утра. Головной мозг, печень и др. органы фиксировались в жидкости Карнуа 3 часа и заливались в парафин. В срезах толщиной в 5 мик-

рон выявлялись нуклеиновые кислоты галлоцианином по Эйнарсону (Пирс, 1962), пиронином Ж по Унна (Свифт, 1957), тионин по Ниссю (Ромейс, 1954). Препараты цитофотометрировались для определения количественного содержания нуклеиновых кислот (НК) в окрашенных препаратах.

Полученный гистологический окрашенный материал был просканирован на оптическом статистическом анализаторе микроструктур Протва-2, конструкции К. М. Богданова с сотрудниками (К. М. Богданов и др., 1967). Время сканирования — 3 минуты при скорости протяжки препаратопроводителя 38 мм/мин и при диаметре сканирующего зонда — 3 микрона. В результате цитофотометрического анализа экспериментального материала были получены следующие результаты, представленные таблицей 1.

Анализ экспериментальных данных

Влияние введения стелазина в дозе 0,5 мг/кг живого веса животного при сравнении с аналогичным интактным мозгом крыс представлены в таблице 1.

Полученные экспериментальные данные цитофотометрии содержания НК в окрашенных препаратах нейронов мозга позволяют сделать следующие выводы:

1. Графические данные по статистическому распределению оптических плотностей НК показали два качественных типа распределения НК в зависимости от гистохимического метода окрашивания:

а) сходство трех типов гистограмм — галлоцианин с РНК-азным контролем со средней $M_o = 86,94$ оп. ед.; пиронина Ж с предварительным гидролизом 1 NHC1 со средней $M_o = 84,35$ оп. ед. и тионина по Ниссю — 81,20 оп. ед.; эти три красителя представляют окрашенные продукты взаимодействия РНК—РНП с красителями;

б) качественно отлична от них гистограмма с окраской галлоцианином по Эйнарсону со средней $M_o = 76,26$ оп. ед. Эта гистограмма представляет окрашенные продукты реакции обеих нуклеиновых кислот ДНК и РНК с красителем. Эти качественные различия статистически достоверно отличаются только для гистограммы галлоцианин по Эйнарсону от реакций галлоцианин с РНК-азным контролем. Различия составляют 10,58 оп. ед., что соответствует Р от Ф, равный

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ЦИТОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СОДЕРЖАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ (НК) В НОРМЕ И ПРИ
ВВЕДЕНИИ 0,5 мг/кг СТЕЛАЗИНА В НЕЙРОНАХ СЕНСО-
МОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Слой сенсо-моторной коры головного мозга крыс	III слой		V слой	
	Интактная кора	При введении стелазина	Интактная кора	При введении стелазина
Красители на НК	Мо — среднее содержание НК в оптических единицах плотности пропускания препаратов			
Галлоцианин по Эйнарсону . .	76,26	79,21	78,23	79,19
Тионин по Нисслю	81,20	81,22	84,14	84,04
Пиронин Ж по Унна-Браше с гидролизом 1 NHCl по Фель- гену	84,35	84,89	84,14	84,04
Галлоцианин по Эйнарсону с РНК-азным контролем по Браше	86,94	83,97	87,65	89,33

Мо — среднее по варианту по 13 000 замерам (импульсам) данного варианта. Ошибка измерения составляет $\pm 5,0\%$ номинала средней Мо.

0,999. Все остальные различия между красителями пиронином Ж, тионином по Нисслю и галлоцианином с РНК-азным контролем существенно статистически не различимы и составляют разницу в 5,64 оп. ед., что соответствует Р от Ф менее 0,95.

2. При сравнении числовых количественных различий между различными слоями коры головного мозга крыс в интактном состоянии и при введении препарата были получены следующие результаты:

а) при сравнении суммарной ДНК + РНК, содержащейся в гистологическом препарате интактной коры головного мозга крыс в норме и при введении препарата (метод окрашивания галлоцианином по Эйнарсону), не обнаружено каких-либо достоверных различий между контролем и опытом как в третьем так и в пятом слоях коры головного мозга крыс. Так различия в интактных нейронах между слоями

III и V составили только 2,0 оп. ед., что составляет P от F менее 0,95. Соответствующие различия между контролем и опытом составили для III слоя сенсо-моторной коры головного мозга около 3,0 оп. ед., между V слоем коры в контроле и опыте различия составили менее 1,0 оп. ед. Оба различия составляют P от F менее 0,95, что является статистически недостоверным;

б) при сравнении содержания РНК + РНП при окрашивании тионином по методу Ниссля так же не было отмечено статистически существенных различий как между слоями, так и между контролем и опытом; так, различия между слоями составляли около 3,0 оп. единиц как в контроле, так и опыте, тогда как между аналогичными III и V слоями различий не было (0,0 оп. ед.);

в) при сравнении содержания Д-РНК по методу окрашивания пиронином Ж по Унна с предварительным гидролизом 1 н HCl по Фельгену не было получено никаких различий ни между слоями, ни между контролем и опытом; разница составляла от 0,1 оп. ед., до 0,6 оп. ед., что представляло один функциональный класс по окрашиванию НК данным красителем;

г) при сравнении содержания ДНК при окрашивании по методу Эйнарсона с тем же окрашиванием галлоцианином с предварительным РНК-азным контролем по Браше не было отмечено существенных статистических различий как между слоями, так между контролем и опытом. Так, различия по слоям между V и III слоями в норме составили разницу около 1,29 оп. ед. Соответствующая разница между контролем и опытом составила: для III слоя около 3,0 оп. ед. и для V слоя около 1,6 оп. ед. Обе разницы также статистически недостоверны и составляют P от F менее 0,95.

Представленный цитофотометрический материал сравнительной характеристики содержания нуклеиновых кислот в нейронах интактной коры головного мозга крыс и при введении 0,5 мг/кг живого веса стелазина, не показал статистически существенных различий в содержании нуклеиновых кислот между контролем и опытом, а также между III и V слоями коры головного мозга крыс.

Полученные экспериментальные данные показали, что однократное введение стелазина в дозе 0,5 мг/кг живого веса крысы при четырехчасовой экспозиции препарата не приводило к количественным различиям в содержании нуклеиновых кислот между контролем и опытом и тем самым под-

тверждает мнение Гоша (1967) об отсутствии существенных различий в содержании РНК у интактных крыс и после введения хлорпромазина.

ЛИТЕРАТУРА

Богданов К. М., Долгоносова В. В., Завьялов А. П., Яновский К. А. В кн.: Материалы VIII научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1967, т. 1.

Пирс Э.— Гистохимия теоретическая и прикладная. М., 1962.

Ромейс Б.— Микроскопическая техника. М., 1954.

Свифт В.— В кн.: Нуклеиновые кислоты. М., 1957, т. 1, 388

Хиден Х.— Нейрон. В кн.: Функциональная морфология клетки. М., 1963, 185.

Ghosh J. J.— Indian. Chemic Soc., 1967, 4, 10, 872—886.

The influence of stelazine on the content of nucleic acids in rat's neurous

B. S. Shornikov

The use of computer statistical cytophotometrical methods of analysis on the basis of plant «Protva-2» permitted indentifying the content of nucleic acids in neurons of rat's brain by the use of different histochemical methods: gallocyanin by Einarson and one with RNA-ase control by Brachet, thionine method by Nissl, and hydrolysate — pyronine «G» method by Unna-Folgen. All the 4 methods gave of the same type quantitative dimensions on a content of nucleic acids in neurons III—V layers of sensor-motor cortex in rat's brain. On comparing the neurons by intacte animals with ones after injection of 0,5 mg/kg stelazine didn't give significant difference between control and experiment in 4 hours after injection of preparate in the studied cortical layers of rat's brain.

ДЕЙСТВИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

С. В. РЫБАЛКИНА
(Москва)

Развитие нейрофизиологии за последние годы продемонстрировало необходимость глубокого и всестороннего изучения подкорковых структур мозга и, в частности, подкрепляющих систем гипоталамуса. В настоящее время при исследовании образования временных связей необходимо также учитывать влияния структур мозга, несущих подкрепляющую функцию. Эти механизмы расположены преимущественно в подкорковых отделах и, очевидно, делятся на две реципрокные части, связанные соответственно с положительным и отрицательным подкреплением. После работ, проведенных Гессом (1956), а затем и другими авторами, стало известно о существовании отрицательно подкрепляющего механизма, функционирование которого для животного является неприятным, болезненным или пугающим.

Противоположный, положительно подкрепляющий подкорковый механизм был открыт Олдсом (1958), который установил, что животное стремится к раздражению некоторых областей мозга. В настоящее время проводится много исследований по методикам, разработанным этими авторами с целью дальнейшего изучения распределения указанных систем в мозгу и возможности воздействия на ту или иную систему либо для инактивации, либо для преимущественного усиления одной из них. Это стало необходимым в связи с открытием в последнее время аналогичных подкрепляющих систем и в мозгу у человека. Сем-Якобсен и Торкильдсен (1960), Бехтерева (1964), применившие с лечебной целью раздражение через вживленные электроды некоторых областей подбугорья указывают, что подобные раздражения вызывали у больных чувства, которые они определяли как «успо-

коение», «радость», «огромное удовлетворение». При раздражении некоторых других центров сообщалось о тревоге, беспокойстве, подавленности, страхе и ужасе.

У человека, так же как и у животных, центры удовольствия и «наказания» нередко лежат близко друг к другу, хотя, насколько позволяют судить ограниченные данные по этому вопросу, в мозгу человека эти взаимосвязанные центры, возможно разделены большим расстоянием, чем у животных.

Известные в настоящее время данные показывают, что у человека преобладание одной из подкрепляющих систем над другой, часто придает заболеванию специфическую окраску или даже служит толчком к его возникновению. Олдс (1958) и другие авторы предполагают, что такие формы психических заболеваний как неврозы могут возникнуть не только в случае сильного и длительного возбуждения системы отрицательного подкрепления («системы наказания»), но также и при длительном, чрезмерном напряжении системы поощрения. Нормальное же функционирование организма во многом зависит от равновесия этих двух систем, которое регулируется в основном на уровне гипоталамуса.

Учитывая вышеизложенное, становится ясной актуальность разработки вопроса о возможности избирательного воздействия на подкрепляющие системы мозга, но не только путем хирургического вмешательства, а также и применением новых лекарственных препаратов. Такая постановка задачи интересна и потому, что помогает выяснить возможный механизм действия изучаемого фармакологического вещества.

В настоящей работе исследовалось действие экспериментально мало изученного препарат Valium (RO—5—2807) на реакции самораздражения и избегания у крыс, получаемые при электрическом раздражении систем положительного и отрицательного подкрепления гипоталамуса.

По имеющимся данным валиум относится к транквилизаторам группы диазепамов. Однако, по данным Реджина, Ланор и др. (1963) он отличается от других препаратов этой группы (таких как Librium) в первую очередь тем, что является более мощным транквилизатором, снимая тревогу, ярость, напряжение в более низких дозах. Его побочное действие на уровень кровяного давления также слабее. Как и либриум, этот препарат способен уменьшать амплитуду вызванных потенциалов (специфических), не блокируя при этом вызванных ответов в ретикулярной формации.

и
щих
вля
или
пол
ные
эле
тро
ную
пол
раз
зова
рого
пос
мер
в Л
щев
эле
блю

ле у
но,
нял
30—
изм
ное
дела
раз
нил
ств
наб

дей
хотя
инта
(Ол
пред
моз
5%
тра
Мож
бол

Опыты ставились по методике, разработанной Олдсом и Милнером (1954), в которой раздражение соответствующих структур мозга через вживленные электроды, осуществляемое в камере Скинера, давало реакции положительного или отрицательного подкрепления. Для экспериментов использовались крысы весом 200—250 г. Представляемые данные получены на 15 животных. Операция по вживлению электродов проводилась под нембуталовым наркозом. Электроды вживлялись в вентромедиальную (VMH) и латеральную (LHA) области гипоталамуса, дающие соответственно положительную и отрицательную поведенческие реакции при раздражении током. Для электрической стимуляции использовался синусоидальный ток частотой 60 герц, величина которого варьировала в опытах от 15 до 75 мка. Через 5—7 дней после операции крысы помещались в экспериментальную камеру для проведения опыта. При локализации электродов в LHA наблюдалась реакция самостимуляции по типу пищевой реакции (описанная Олдсом, 1963); при локализации электродов в VMH (отрицательно подкрепляющая зона) наблюдалась реакция избегания.

Валиум в дозе 0,5—2 мг/кг вводился внутримышечно после установления типа реакции и ее порога. Было установлено, что частота реакции самораздражения либо мало изменялась (на 5—10 нажатий в минуту), либо увеличивалась на 30—40 нажатий в минуту. В то же время реакция избегания изменялась очень отчетливо. В 7 случаях наблюдалось полное исчезновение реакции избегания и крыса спокойно сидела, не реагируя даже на значительное увеличение силы раздражающего тока. В 5 случаях реакция избегания заменилась реакцией самораздражения с небольшой интенсивностью, но с тем же значением порога тока, при котором ранее наблюдалась реакция избегания.

Полученные данные свидетельствуют о преимущественном действии валиума на систему отрицательного подкрепления, хотя и система положительного подкрепления не остается интактной, но изменяется все же меньше. Как известно (Олдс, 1963; Вулдридж, 1965, и др.) в головном мозгу распределение подкрепляющих систем неодинаково: 35% клеток мозга крыс занимают клетки, дающие позитивный эффект, 5% — негативный эффект, остальные — мотивационно нейтральны, индифферентны к электрическому раздражению. Можно предположить, что фармакологические препараты в большей или меньшей степени обладают способностью, воз-

действуя на биохимический субстрат подкрепляющих систем, вызывать перераспределение этого соотношения. Очевидно, включая большой процент нейронов той или другой системы, присоединяя их к числу мотивационно нейтральных, препараты могут создавать на определенное время качественное преобладание противоположной системы. Можно предположить, что валиум, инактивируя клетки отрицательной подкрепляющей системы, на некоторое время создает преобладание положительной системы, которое либо проявляется в опыте (при достаточной силе раздражающего тока), либо не проявляется (описанные 7 случаев), когда, очевидно, интенсивность тока не достаточна для возбуждения позитивной системы. Этот эффект валиума сходен с ранее полученным нами эффектом либриума на реакции самораздражения и избегания (Э. С. Толмасская, Б. М. Сегал, С. В. Рыбалкина, 1967), однако там не наблюдалось превращения реакции избегания в реакцию самораздражения. Возможно наблюдаемый в клинике мощный транквилизирующий эффект валиума также можно объяснить инактивацией отрицательной подкрепляющей системы, ведающей такими реакциями организма как агрессия, ярость, страх и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

Бехтерева Н. П. и др.—Реферат доклада на симпозиумах X съезда Всесоюзного физиологического общества им. Павлова, т. 1, Изд. «Наука», М.—Л., 1964, 124.

Вулдридж Д.—Механизмы мозга. Изд. «Мир», М., 1965.

Олдс Дж.—В кн.: Механизмы целого мозга, М., 1963.

Толмасская Э. С., Сегал Б. М., Рыбалкина С. В.—Современные психотропные средства. Материалы конференции. М., 1967, 175.

Hess W. R.—Hypothalamus and Thalamus. Documentary Pictures. Stuttgart, 1956.

Olds J.—Science, 1958, v. 127, N 3294, p. 315.

Sem-Jacobsen C. W., Torkildsen A.—In: Electr. Studies of Unanesthetized Brain, 1960, 275.

Requin S., Lavoie—Plas, Naquet. Compt. Rend. Soc. Biol., 1964, 157, 11, 2015.

Olds J.—1-st International Congress of Neuropathol., 1958.

Olds J., Milner P., 1954 — цитир. по Олдс Дж., 1963.

The influence of tranquilizers on the reinforcing systems of brain S. V. Rybalkina

On the rats was studied the influence of valium on the reactions self-irritation and avoiding. It was determined influence of this remedy upon the reinforcing systems of brain, which were responsible for behavioral reactions of self-irritation and avoiding. Valium was capable in provoking the recisturbation of reinforcing systems and in founding the stop-gape predominance one of them.

Эк
ру и
отдель
чаются
В
торов
реакци
вживл
Ата
гия) и
тике и
пичны
ния в
аналь
тоанес
(Леви
зе, 195
жает
тилхол
ствием
Ок
М. Д.
нение
ство. П
мечено
деятел
вание

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕЙ СМЕСИ (АТАРАКСА, ОКСИЛИДИНА И ГА- ЛОПЕРИДОЛА) НА РЕАКЦИИ СА- МОСТИМУЛЯЦИИ И ИЗБЕГАНИЯ

Г. В. НОВИКОВА
(Москва)

Экспериментальные данные показывают, что по характеру и механизму действия на центральную нервную систему отдельные транквилизирующие средства существенно отличаются между собой.

В настоящей работе исследовалось влияние транквилизаторов атаракса, оксилидина и нейролептика галоперидола на реакции самостимуляции и избегания у крыс с электродами, вживленными в различные отделы гипоталамуса.

Атаракс (гидроксизин) был предложен в 1958 г. (Бельгия) и до сих пор широко применяется в медицинской практике и, в частности, в анестезиологии. Этот препарат — типичный атарактик, у которого помимо успокаивающего влияния выражены также следующие свойства: антигистаминные, анальгетические, противоаритмические, противорвотные, местоанестезирующие, спазмолитические и миорелаксантные (Левис, Прит с соавторами, 1957; Сильвестрини, 1958; Ройзе, 1959). Атаракс потенцирует действие барбитуратов, снижает температуру тела и обладает одновременно антиацетилхолиновым, антисеротониновым и антиникотиновым действием.

Оксилидин, отечественный препарат, предложен в 1961 г. М. Д. Машковским во ВНИХФИ. Он нашел широкое применение не только как седативное, но и как гипотензивное средство. При экспериментальном изучении оксилидина было отмечено угнетающее влияние его на условно-рефлекторную деятельность, усиление им процесса торможения, потенцирование действия снотворных и наркотических, анальгезирую-

щих и местноанестезирующих средств. Данный препарат снижает активирующие эффекты фенамина и пиридрола, является антагонистом прозерина, галантамина, ареколина и никотина, так как обладает центральным адрено- и холинолитическим, а также умеренным ганглиоблокирующим действием. Одни авторы относят оксилидин к малым транквилизаторам, другие — к большим (Машковский и Зайцева, 1962; Машковский и Родина, 1963; Зохди, 1964; Кузина, 1965; Комендантова и Кузина, 1966).

Третий из изучаемых нейрорепрессивных препаратов, галоперидол, относится к большим транквилизаторам. Он обладает снотворным эффектом, а также потенцирует и пролонгирует снотворный эффект барбитуратов, уменьшает подвижность животных, вызывает выпадение условных рефлексов, обладает сильным противорвотным действием (в 50 раз активнее аминазина) (Янсен и Буассье, 1959, 1960).

У этого препарата, в отличие от резерпина, отсутствует парасимпатомиметический эффект, а в отличие от аминазина выражены слабее адренолитический и антигистаминный эффекты (Герле, Петерсон и Видмарк, 1961).

Нас интересовало действие атаракса, оксилидина и галоперидола на поведенческие реакции, связанные с положительной и отрицательной мотивацией. Изучалось действие препаратов на реакции самораздражения и избегания у крыс при стимуляции латерального и вентромедиального ядер гипоталамуса.

Атарактические и успокаивающие свойства транквилизаторов связаны во многом с изменением уровня физиологических потребностей и характера мотиваций (Маклин, 1955).

В методическом отношении достаточно удобную модель для рассмотрения динамики мотиваций при действии лекарственных факторов представляют описанные Олдсом и Мильнером (1954) реакции самораздражения и избегания.

В настоящее время еще нет единой точки зрения на природу этого явления, дебатруется вопрос о месте этой реакции в ряду условных и безусловных рефлексов. По-видимому, самораздражение связано с удовлетворением потребности, возникающей при раздражении тех или иных структур подкорковых образований. Несомненная связь этой реакции с пищевой и половой потребностью (в зависимости от топической локализации электрода), гедонистическая окраска ее, позволяют рассматривать ее как целостный и мотивированный поведенческий акт (Бич, 1958; Гельгорн, 1964).

С точки зрения экспериментальной привлекает принципиальная простота организации реакции самораздражения, надежность ее, возможность многократного повторения и чрезвычайно малая самопроизвольная угашаемость. Реакция избегания связана, по-видимому, с электрической стимуляцией безусловных оборонительных механизмов, организующих избегание животным источника вредоносных, опасных для него воздействий и ситуаций.

С помощью стереотаксического прибора биполярные электроды вживлялись в латеральные и вентро-медиальные ядра гипоталамуса. Через 6—8 дней крысы брались в опыт. Была использована методика самораздражения, предложенная Олдсом и Мильнером (1954). Для раздражения на электрод подается стабилизированный ток 50 гц, сила тока 30—60 мка. Раздражение длится 0,5 сек. Для получения повторного раздражения крыса отпускает педаль и нажимает снова. Число нажатий регистрируется счетчиком и писчиком на движущейся ленте.

Исследованные препараты вводили внутримышечно и внутрибрюшинно: атаракс в дозе 5 мг/кг, оксилидин в дозе 5 мг/кг, галоперидол в дозе 0,5 мг/кг.

Наблюдение за общим состоянием животных обнаружило выраженный фармакологический эффект указанных доз, которые и вызывали также сходный болеутоляющий эффект.

После опытов производился морфологический контроль локализации электродов в мозгу.

Электрическая стимуляция латерального ядра гипоталамуса вызывала положительную реакцию — стремление животного к повторным неоднократным раздражениям. При раздражении вентро-медиального ядра гипоталамуса возникала отрицательная реакция, проявлявшаяся в попытке выпрыгнуть из камеры, агрессии и ярости.

При введении атаракса частота нажатия на педаль понижалась в полтора—два раза. Порог реакции повышался на 5—10 мка.

Введение оксилидина усиливало реакцию самораздражения, которая становилась ярче и интенсивнее (порог реакции оставался тот же).

Галоперидол вызывал не только ослабление, но и блокаду реакции самораздражения. На раздражение, вызванное экспериментатором, крыса либо не реагировала, либо отвечала только поднятием головы.

Реакция избегания не устранялась исследованными препаратами. Некоторое повышение порога раздражения обнаруживалось при введении атаракса. Заметное ослабление этой реакции с устранением агрессивного компонента наблюдалось под влиянием галоперидола. Оксилидин практически не изменял реакции избегания (см. таблицу).

ВЛИЯНИЕ АТАРАКСА, ГАЛОПЕРИДОЛА И ОКСИЛИДИНА НА РЕАКЦИИ САМОРАЗДРАЖЕНИЯ И ИЗБЕГАНИЯ

Вещества	Доза	Реакция самораздражения		Реакция избегания	
		Интенсивность	Порог	Реакция	Порог
Атаракс .	5 мг/кг	понижение	повышение	ослабление	повышение
Оксилидин	5,0 мг/кг	повышение	без изменений	без изменений	без изменений
Галоперидол . . .	0,5 мг/кг	блокада	—	резкое ослабление	повышение

Влияние транквилизаторов на структуры, организующие целесообразное поведение животного в зависимости от возникающей потребности, представляет большой интерес для исследований.

В литературе имеется много указаний на влияние различных нейротропных средств на реакции самораздражения и избегания.

Хлорпромазин и резерпин, которые обычно уменьшают состояние психического возбуждения и напряженности, подавляют реакцию самораздражения, а пентобарбитал и метопроамат, которые обладают слабым психотропным эффектом, не оказывают на нее влияния (Олдс, 1957, 1959; Олдс, Киллам, 1956, 1957).

Некоторые препараты, например, либриум (по данным Толмасской и соавторов) активизирует реакцию самораздражения, что рассматривается, как результат повышения активности латерального ядра гипоталамуса, находящегося в реципрокных отношениях с миндалиной.

Было показано, что при введении хлорпромазина реакция избегания не блокируется (Олдс, 1958; П. К. Анохин, Ю. А. Макаренко, 1965; Э. С. Толмасская, С. В. Рыбалкина, 1967).

Как отмечают многие исследователи (Мак-Лин, 1958; Лилли, 1960) она более устойчива к фармакологическим воздействиям, чем реакция самораздражения. По мнению Лилли связь ее с жизненноважными процессами организма, направленными на сохранение целостности биологической особи, делает эту реакцию не столь мобильной и подверженной блокаде. Валлиум, однако, подавляет эту реакцию (Э. С. Толмасская, С. В. Рыбалкина, 1967).

Использованные в наших исследованиях препараты оказывали неодинаковое действие на мотивационные структуры, связанные с реакциями самораздражения и избегания.

В наших опытах транквилизаторы атаракс, и особенно галоперидол, отчетливо снимали положительную реакцию и ослабляли отрицательную. В частности, галоперидол повышал порог отрицательного раздражения и уменьшал выраженность агрессивности, ослаблял подвижность животных. Оксилидин, наоборот, усиливал частоту самораздражения и практически не изменял реакции избегания. Атаракс и оксилидин во многих отношениях обладают сходной фармакодинамикой. Так, для действия атаракса и оксилидина характерно наличие в ЭЭГ коры и некоторых подкорковых структур высокоамплитудных быстрых разрядов и спайков (Тарта-ра и соавторы, 1966; Г. В. Новикова, 1967). Вместе с тем отчетливы и их различия. Так, атаракс вызывает эффект миорелаксации, а у оксилидина этого действия нет (Машковский и Ролина, 1964).

Вполне возможно, что отчетливое угнетение реакции самораздражения и некоторое снижение реакции избегания связано с миорелаксantным действием атаракса и блокадой им холинэргических систем.

Возможно также, что адренолитические свойства оксилидина обуславливают его усиливающий эффект на положительную реакцию.

Галоперидол, по мнению многих авторов, близок по действию к препаратам фенотиазинового ряда. Он в 20 раз превышает действие аминазина на условные рефлексy, а в ЭЭГ вызывает сходную с ним картину (Герле и др., 1961).

Отмечается выраженное действие галоперидола на орбитальную кору, миндалевидное ядро и гиппокамп у кролика (Толмасская, 1964; Мельникова, 1967). Он тормозит рефлексy «избегания» и «поощрения» у крыс (Делэй и др., 1960).

По-видимому, эти данные во многом объясняют влияние галоперидола на позитивные и негативные мотивационные

структуры. Заметное снижение реакции избегания и снижения апрессивной компоненты ее связано с действием его на миндалину и другие образования лимбического комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

- Кузина Н. В.—Журнал фармакологии и токсикологии № 1, 1966.
Комендантова М. В., Кузина Н. В. Журнал фармакологии и токсикологии, 1965, № 6.
Машковский М. Д., Зайцева К. А. Журнал фармакологии и токсикологии, 1962, № 1, 32.
Машковский М. Д., Рощина Л. Ф.—Журнал невропатологии и психиатрии, 1963, 10, 1532.
Толмасская Э. С.—Сб.: Психофармакологии и лечения нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 41.
Толмасская Э. С., Сегал Б. М., Рыбалкина С. В.—Современные психотропные средства, вып. 2, 1967, 174.
Рощина Л. Ф.—Фармакология и токсикология, 1964, 27, 6, 659.
Рощина Л. Ф.—Научная конференция, экспериментальные и клинические обоснования применения нейротропных средств». Л., 1963, 151.
Beach F. A.—В кн.: Эмоции и эмоциональные расстройства, 1966.
Delay J., Pichot P. et Elissalde B., Lempérière P.—Acta med. Belg. 1960, 8, 237.
Gerll B., Petersson B. & Widmark M.—Svenska Zäkarkidnigen, 1961, 58, 1415.
Lilly J. C.—В кн.: Механизмы целого мозга. М. 1963, 248—250.
Levis S., Preat S., Bevsartes J.—Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 109, 127.
Mac Lean P.—DP Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 73, 130—134.
Olds J., Milner P.—J. Compar. Physiol. Psychol., 1954, 47, 419—427.
Olds J., Killam K. F., Back P.—Science, 1956, 124, 265.
Olds J.—Neuropharmacology. Transaction of the Third conference Edited by N. A. Abramson & Co. Madison, New Jersey: Madison Printins. The Gosiah. Macy. Foundation, 1957, p. 343.
Olds J.—In: Neurological Basis of Behavior. Edited by Q. E. W. Wolstenhome & Q. M. O. Connor. Boston & Co., 1958, p. 124.
Olds J., Roberts P., Pravis R. P.—In: Drugs and Behavior. N. Y. London, 1960, 255—267.
Reuse J. J.—Arch. Internat. Pharmacodyn. Ther., 1958, 114, 471—474.
Silvertini B.—Arch. Internat. Pharmacodyn., 1958, 116, 71.
Tartara A., Savoldie F., Arriga A.—Bol. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1966, 42, N 6.
Zohdy A.—J. Pharmacol. Sci U. A. R., 1965, 6, 191—203.
Janssen P. A.—J., Boissier J. R.—J. Med. Pharmac, Chem., 1959, 1, 281.
Janssen P. A.—J. et Boissier J. R. Psychopharmacologia, 1960, 1, 389.

Some data about the influence of tranquilizing mixture (atarax, oxyli-
ne, and haloperidol) on the relations of self-stimulation and avoiding

G. V. Novikova

The influence of some tranquilizers was studied by 58 albino rats. Atarax decreased the frequency of the reaction of selfstimulation by the localization of electrodes in lateral nucleus of hypothalamus and increased the avoiding-reaction. Haloperidol decreased or blocked the reaction of selfstimulation and relaxed the avoiding—reaction with a removal its aggressive component. Oxyline activated the reaction of selfstimulation and didn't influence on the avoiding reaction practically.

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИКАРБИНОМ

Л. И. ЛАНДО, М. В. КРИЧЕВСКАЯ
(Москва)

Дикарбин — новый психотропный препарат, синтезированный в Советском Союзе. Клинические испытания препарата, проведенные в отделе психофармакологии Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР старшим научным сотрудником И. Я. Гуровичем, позволили установить его выраженную терапевтическую эффективность главным образом у больных с депрессивно-параноидными состояниями. Наряду с отчетливым терапевтическим влиянием у единичных больных выявлялось побочное воздействие дикарбина — в виде токсического гепатита. Это обстоятельство определило интерес к исследованию ряда биохимических компонентов, могущих в целом характеризовать функциональное состояние печени у больных в ходе лечения дикарбином. С этой целью обследовано 35 больных (26 мужчин и 9 женщин). Большинство больных (32 человека) были в возрасте от 20 до 40 лет. 33 больных страдали шизофренией (депрессивно-параноидной формой — 17, простой формой с аффективными колебаниями — 11, циркулярной — 5), органическим поражением центральной нервной системы — 1, параноидным психозом алкогольного происхождения — 1. Длительность шизофренического процесса к моменту обследования составляла: до года — 8 больных, до 5 лет — 14, до 10 лет — 7 и свыше 10 лет — 6 больных. У большинства больных в период обследования каких-либо отклонений в соматической сфере не отмечалось. У 9 больных шизофренический процесс был осложнен хроническим алкоголизмом. 32 боль-

ным до лечения дикарбином проводилась терапия различными психотропными средствами, трое больных ранее ничем не лечились.

До начала лечения дикарбином больные не получали никаких медикаментозных средств не менее 10—14 дней. Начальная доза препарата была 12,5 мг и постепенно увеличивалась до 100 мг, а иногда до 150 мг в сутки. 26 больных лечилось дикарбином, 9 больным назначение дикарбина проводилось в комбинации с нейролептиками и мелипрамином. У больных определялось общее содержание белка в сыворотке крови (рефрактометрически), белковых фракций (электрофорезом на бумаге), активность глутамикоаланиновой и глутамикоаспарагиновой трансаминаз (по Т. С. Пасхиной, 1959), щелочной фосфатазы (по А. А. Покровскому и А. И. Щербаковой, 1964), альдолазы (по В. И. Товарницкому и Е. Н. Волуйской, 1951; в модификации В. А. Ананьева и В. Р. Обуховой), билирубина и его фракций (по Йендрашику и др., 1958). Содержание холестерина, сахара и тимоловая проба определялись по общепринятым методам.

Исследование больных проводилось до приема препарата, через час после приема первой дозы, на 3, 7, 14 сутки и 1, 2 месяца от начала лечения. На поддерживающей терапии в течение 3—4 месяцев обследовано 5 больных. Результаты обследования, проведенные до начала лечения дикарбином, не выявили у большинства больных каких-либо грубых отклонений от данных здоровых людей. Лишь у 3 больных шизофренией, осложненной хроническим алкоголизмом и у 2 больных шизофренией в состоянии обострения с резко выраженной аффективной симптоматикой, имелось заметное увеличение активности трансаминаз, альдолазы, общего содержания белка, α_1 -глобулиновой фракции, билирубина, показателя тимоловой пробы и снижение содержания альбуминовой фракции сыворотки крови. Для всей группы больных, по сравнению с данными здоровых людей, имелось достоверное увеличение активности глутамикоаланиновой трансаминазы, общего содержания белка, α_1 -глобулиновой фракции и снижение содержания альбуминовой фракции сыворотки крови.

Как видно из таблицы 1, через час после приема первой дозы дикарбина (25 мг) не наблюдалось заметных изменений изучаемых компонентов по сравнению с исходными данными.

На 3—7 сутки лечения у большинства больных показатели, характеризующие функциональное состояние печени, ко-

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ

	Трансаминазы в колориметрических единицах		Альдолаза в колориметрических единицах	Щелочная фосфатаза в мкМ I мл/мин	Билирубин в мг %		
	Глютамин-коаспар-гиновая	Глютамин-коалани-новая			общий	прямой	непрямой
1. До дачи дикарбина	28,5 ±1,54	35,2 ±2,74	4,1 ±0,46	0,012 ±0,001	0,52 ±0,07	0,34 ±0,04	0,18 ±0,02
2. 1 час после первой дачи дикарбина	29,8 ±1,35	34,5 ±2,7	4,3 ±0,49	0,012 ±0,001	0,46 ±0,08	0,33 ±0,06	0,13 ±0,03
3. 3 дня лечения дикарбином	31,3 ±2,1	37,3 ±2,5	4,9 ±0,44	0,015 ±0,001	0,48 ±0,07	0,28 ±0,06	0,20 ±0,02
4. 1 неделя лечения дикарбином	25,9 ±2,0	37,2 ±2,5	4,4 ±0,52	0,015 ±0,0006	0,54 ±0,07	0,30 ±0,05	0,24 ±0,02
5. 2 недели лечения дикарбином	27,9 ±1,75	34,4 ±2,34	4,3 ±0,34	0,014 ±0,006	0,57 ±0,05	0,38 ±0,04	0,19 ±0,02
6. 1 месяц лечения дикарбином	28,7 ±1,24	34,1 ±1,7	3,8 ±0,33	0,013 ±0,001	0,59 ±0,03	0,29 ±0,07	0,30 ±0,04 1/6 P<0,01
7. 2 месяца лечения дикарбином	31,0 ±2,00	43,2 ±1,1 1/7 P<0,001	4,4 ±0,65	0,016 ±0,001 1/7 P<0,001	0,56 ±0,05	0,27 ±0,06	0,29 ±0,04 1/7 P<0,02
8. Здоровые люди (контроль)	28,4 ±0,92	26,1 ±0,95	3,6 ±0,40 1/8 P<0,001	0,012 ±0,0009	0,46 ±0,07	— —	— —

Таблица I

КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИКАРБИНОМ

Сахар в мг %	Тимоловая проба в колориметри- ческих единицах	Холестерин в мг %	Общий белок в г %	Белковые фракции в относительных процентах					Коэффициент альбуминоглобу- линовый
				альбу- мины	глобулины.				
					α_1	α_2	β	γ	
95 $\pm 2,3$	12,1 $\pm 2,2$	213 $\pm 3,0$	7,4 $\pm 0,13$	54,0 $\pm 1,15$	5,2 $\pm 0,32$	8,7 $\pm 0,33$	12,9 $\pm 0,5$	18,7 $\pm 0,9$	1,19 $\pm 0,05$
95 $\pm 4,0$	12,6 $\pm 2,3$	224 $\pm 8,0$	7,4 $\pm 0,13$	53,9 $\pm 1,03$	5,6 $\pm 0,27$	9,7 $\pm 0,5$	13,1 $\pm 0,5$	19,2 $\pm 0,58$	1,17 $\pm 0,05$
88 $\pm 3,5$	13,3 $\pm 2,6$	200 $\pm 11,0$	7,3 $\pm 0,13$	54,2 $\pm 1,70$	4,9 $\pm 0,40$	8,7 $\pm 0,5$	13,1 $\pm 0,55$	18,9 $\pm 1,08$	1,25 $\pm 0,07$
79 $\pm 2,0$ $\frac{1}{4}$ $P < 0,01$	13,8 $\pm 2,5$	223 $\pm 11,0$	7,4 $\pm 0,19$	53,1 $\pm 1,30$	4,4 $\pm 0,28$	9,3 $\pm 0,6$	13,4 $\pm 0,52$	20,3 $\pm 1,5$	1,16 $\pm 0,07$
96 $\pm 4,5$	11,2 $\pm 1,9$	203 $\pm 11,0$	7,3 $\pm 0,13$	55,8 $\pm 1,12$	4,5 $\pm 0,32$	9,2 $\pm 0,36$	12,8 $\pm 0,44$	17,5 $\pm 0,87$	1,14 $\pm 0,07$
90 $\pm 4,0$	11,0 $\pm 1,4$	222 $\pm 12,0$	7,3 $\pm 0,11$	51,5 $\pm 1,35$	5,4 $\pm 0,56$	9,7 $\pm 0,44$	13,7 $\pm 0,56$	19,6 $\pm 0,86$	1,08 $\pm 0,03$
90 $\pm 2,9$	13,8 $\pm 1,5$	241 $\pm 24,0$	7,6 $\pm 0,10$	56,4 $\pm 2,3$	4,4 $\pm 0,5$	8,6 $\pm 0,35$	12,8 $\pm 0,51$	17,9 $\pm 1,00$	1,33 $\pm 0,08$
87 $\pm 5,1$	10,2 $\pm 2,4$	212 $\pm 6,0$	7,0 $\pm 0,09$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,02$	57,2 $\pm 0,6$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,05$	2,95 $\pm 0,2$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,001$	8,8 $\pm 0,3$	12,3 $\pm 0,4$	18,5 $\pm 0,8$	1,34 $\pm 0,04$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,02$

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ

	Трансаминазы в колориметрических единицах		Альдолаза в колориметрических единицах	Щелочная фосфатаза в мкМ 1 мл/мин	Билирубин в мг %		
	Глютамин-коаспаргиновая	Глютамин-коаланиновая			общий	прямой	непрямой
1. До дачи дикарбина	28,5 ±1,54	35,2 ±2,74	4,1 ±0,46	0,012 ±0,001	0,52 ±0,07	0,34 ±0,04	0,18 ±0,02
2. 1 час после первой дачи дикарбина	29,8 ±1,35	34,5 ±2,7	4,3 ±0,49	0,012 ±0,001	0,46 ±0,08	0,33 ±0,06	0,13 ±0,03
3. 3 дня лечения дикарбином	31,3 ±2,1	37,3 ±2,5	4,9 ±0,44	0,015 ±0,001	0,48 ±0,07	0,28 ±0,06	0,20 ±0,02
4. 1 неделя лечения дикарбином	25,9 ±2,0	37,2 ±2,5	4,4 ±0,52	0,015 ±0,0006	0,54 ±0,07	0,30 ±0,05	0,24 ±0,02
5. 2 недели лечения дикарбином	27,9 ±1,75	34,4 ±2,34	4,3 ±0,34	0,014 ±0,006	0,57 ±0,05	0,38 ±0,04	0,19 ±0,02
6. 1 месяц лечения дикарбином	28,7 ±1,24	34,1 ±1,7	3,8 ±0,33	0,013 ±0,001	0,59 ±0,03	0,29 ±0,07	0,30 ±0,04 1/6 P<0,01
7. 2 месяца лечения дикарбином	31,0 ±2,00	43,2 ±1,1 1/7 P<0,001	4,4 ±0,65	0,016 ±0,001 1/7 P<0,001	0,56 ±0,05	0,27 ±0,06	0,29 ±0,04 1/7 P<0,02
8. Здоровые люди (контроль)	28,4 ±0,92	26,1 ±0,95	3,6 ±0,40 1/8 P<0,001	0,012 ±0,0009	0,46 ±0,07	— —	— —

Таблица 1

КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИКАРБИНОМ

Сахар в мг %	Тимоловая проба в колориметри- ческих единицах	Холестерин в мг %	Общий белок в г %	Белковые фракции в относительных процентах					Коэффициент альбуминоглобу- линовый
				альбу- мины	глобулины				
					α_1	α_2	β	γ	
95 $\pm 2,3$	12,1 $\pm 2,2$	213 $\pm 3,0$	7,4 $\pm 0,13$	54,0 $\pm 1,15$	5,2 $\pm 0,32$	8,7 $\pm 0,33$	12,9 $\pm 0,5$	18,7 $\pm 0,9$	1,19 $\pm 0,05$
95 $\pm 4,0$	12,6 $\pm 2,3$	224 $\pm 8,0$	7,4 $\pm 0,13$	53,9 $\pm 1,03$	5,6 $\pm 0,27$	9,7 $\pm 0,5$	13,1 $\pm 0,5$	19,2 $\pm 0,58$	1,17 $\pm 0,05$
88 $\pm 3,5$	13,3 $\pm 2,6$	200 $\pm 11,0$	7,3 $\pm 0,13$	54,2 $\pm 1,70$	4,9 $\pm 0,40$	8,7 $\pm 0,5$	13,1 $\pm 0,55$	18,9 $\pm 1,08$	1,25 $\pm 0,07$
79 $\pm 2,0$ $\frac{1}{4}$ $P < 0,01$	13,8 $\pm 2,5$	223 $\pm 11,0$	7,4 $\pm 0,19$	53,1 $\pm 1,30$	4,4 $\pm 0,28$	9,3 $\pm 0,6$	13,4 $\pm 0,52$	20,3 $\pm 1,5$	1,16 $\pm 0,07$
96 $\pm 4,5$	11,2 $\pm 1,9$	203 $\pm 11,0$	7,3 $\pm 0,13$	55,8 $\pm 1,12$	4,5 $\pm 0,32$	9,2 $\pm 0,36$	12,8 $\pm 0,44$	17,5 $\pm 0,87$	1,14 $\pm 0,07$
90 $\pm 4,0$	11,0 $\pm 1,4$	222 $\pm 12,0$	7,3 $\pm 0,11$	51,5 $\pm 1,35$	5,4 $\pm 0,56$	9,7 $\pm 0,44$	13,7 $\pm 0,56$	19,6 $\pm 0,86$	1,08 $\pm 0,03$
90 $\pm 2,9$	13,8 $\pm 1,5$	241 $\pm 24,0$	7,6 $\pm 0,10$	56,4 $\pm 2,3$	4,4 $\pm 0,5$	8,6 $\pm 0,35$	12,8 $\pm 0,51$	17,9 $\pm 1,00$	1,33 $\pm 0,08$
87 $\pm 5,1$	10,2 $\pm 2,4$	212 $\pm 6,0$	7,0 $\pm 0,09$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,02$	57,2 $\pm 0,6$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,05$	2,95 $\pm 0,2$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,001$	8,8 $\pm 0,3$	12,3 $\pm 0,4$	18,5 $\pm 0,8$	1,34 $\pm 0,04$ $\frac{1}{8}$ $P < 0,02$

лебались в пределах нормальных величин, но в этих пределах отмечался заметный сдвиг от нижних границ нормы к верхним границам, более выраженный для активности глутаминоаланиновой, глутаминоаспарагиновой трансаминаз, альдолазы, показателя тимоловой пробы и достоверное снижение содержания сахара крови. Указанные сдвиги наблюдались у большинства больных шизофренией, но были относительно более выражены в случаях, осложненных алкоголизмом, где нередко выходили за пределы нормальных величин.

Изменения изучаемых компонентов в аналогичные периоды наблюдались нами (Л. И. Ландо, 1956, 1959, 1961) при лечении больных аминазином, где они приобретали выраженный характер сдвигов в сторону патологии в то время, как при лечении дикарбином они отражали лишь тенденцию изменений, но вместе с тем в известной степени могли свидетельствовать о некоторой «гепатотропности» препарата. По сравнению с исходными данными имела тенденция увеличения активности ферментов.

В дальнейшие периоды (2 недели — 1 месяц лечения дикарбином) почти у половины обследованных больных выявлялось некоторое увеличение, по сравнению с исходными величинами, активности альдолазы, щелочной фосфатазы, глутаминоаланиновой трансаминазы, показателя тимоловой пробы сыворотки крови. Однако, следует отметить, что увеличение биохимических показателей было менее выражено (за исключением достоверного увеличения содержания непрямого билирубина), чем наблюдаемое на 3—7 сутки лечения дикарбином и не всегда сопровождалось изменением всех изучаемых показателей у одного и того же больного.

Привлекало внимание то, что у отдельных больных на лечении дикарбином, в течение 2 недель, с явным улучшением психотического состояния и давших в дальнейшем хорошую терапевтическую ремиссию имела нормализация увеличенных исходных величин активности трансаминаз, альдолазы, щелочной фосфатазы, показателя тимоловой пробы, белковой картины крови и, наоборот, у больных с ухудшением состояния (на той же дозе дикарбина) наблюдалось заметное отклонение этих компонентов от исходных величин. Вместе с тем, у отдельных больных при улучшении психотического состояния активность изучаемых ферментов была повышена. Вследствие этого анализ лабораторных данных, в зависимо-

сти от психотического состояния больных, не выявил закономерных изменений.

Представлял интерес то, что отклонения от нормы были более выражены у больных, получавших относительно высокие дозы дикарбина.

Исходя из клинического состояния больных, лечение дикарбином в течение 2 и более месяцев сочеталось с дачей небольших доз нейрорептиков и милипрамина. У большинства из 10 обследованных нами больных в этот период имелись отклонения в сторону увеличения, выходящие за пределы нормы, активности глутаминооксиаланиновой трансаминазы, альдолазы, часто щелочной фосфатазы, показателя тимоловой пробы сыворотки крови. Причем нередко при улучшении психотического состояния больных эти отклонения сохранялись. Средние данные биохимических показателей в этот период свидетельствовали об увеличении активности ферментов сыворотки крови, достоверное для глутаминоаспарагиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы, а также содержания непрямого билирубина (таблица 1).

В эти же сроки лечение больных небольшими дозами нейрорептиков и милипрамина не вызывало у них заметных изменений активности ферментов сыворотки крови.

Представляла интерес динамика биохимических данных, наблюдаемых при осложнении в виде токсико-аллергического гепатита, возникшего у больного, получавшего, наряду с дикарбином, нейрорептики и антидепрессанты.

Приводим краткую выписку из истории болезни.

Больной К., 1947 г. рождения. Студент. Поступил в больницу № 4 им. П. Б. Ганнушкина 15/IX 1967 г. с диагнозом шизофрения, шубообразная форма. В момент стационаризации состояние определялось как подострое депрессивно-параноидное с примесью обсессивной симптоматики. Ранее дважды стационарировался в Калининскую психиатрическую больницу. Лечился инсулином (28 шоков), элениумом, тизерцином без успеха, затем переведен в больницу № 4 им. П. Б. Ганнушкина. При поступлении и в последующие дни крайне тревожен, правильно ориентирован, сознание ясное, настроение понижено, мрачен, тосклив, замечает к себе особое отношение. Жалобы на навязчивое «чувство стеснительности», которое распространяется на большой круг объектов. Неврологический статус без особенностей. Со стороны внутренних органов без патологии. Анализ крови и мочи в пределах нормы. Показатель тимоловой пробы, содержание

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ КОМПО

	Трансаминазы в колориметриче- ских единицах		Альдолаза в ко- лориметрических единицах	Щелочная фос- фатаза в мкМ 1 мл/мин	Билирубин в мг %		
	Глютами- коаспа- рагиновая	Глютами- коалани- новая			общий	прямой	непрямой
8/IV 1968 г. . .	134	220	27,4	0,039	2,75	2,03	0,72
15/IV 1968 г. . .	31	155	8,0	0,025	1,05	1,00	0,05
25/IV 1968 г. . .	24	56	6,4	—	1,00	0,50	0,50
7/V 1968 г. . . .	26	43	7,0	0,019	0,50	0,35	0,15
22/V 1968 г. . .	24	42	5,4	0,016	0,30	0,17	0,13
3/V 1968 г. . . .	30	35	3,0	0,01	—	—	—

билирубина и сахара крови в пределах нормы. Длительная терапия трифтазином с мелипрамином, а затем триптизолом не изменила состояния больного. После перехода на терапию дикарбином, тизерцином и мелипрамином наступило резкое улучшение. Больной стал спокоен, упорядочен, участвовал в трудовых процессах, начал верить в свое выздоровление, однако в утренние часы сохранялась депрессия. При увеличении дозы дикарбина несколько ухудшилось состояние больного, стал более депрессивен. На 89 день лечения дикарбином (37,5 мг в сутки) и мелипрамином (50 мг в сутки) и 21 день — триптизолом (100 мг в сутки) появилась иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек, жалобы на боль в правом подреберье, чувство тяжести в подложечной области, тошноту. Увеличения размеров печени и селезенки не определялось. Стул был обесцвечен, моча темная. Дикарбин и мелипрамин были отменены. Исследование больного в период возникшего осложнения, как видно из таблицы 2, выявило резкие изменения почти всех изучаемых компонентов крови, нормализация которых наблюдалась через 2 месяца на фоне лечения больного гипогликемическими дозами инсулина.

Обследование больных, находящихся на поддерживаю-

Таблица 2

НЕНТОВ КРОВИ БОЛЬНОГО К-ер

Сахар в мг %	Тимоловая проба в колориметри- ческих единицах	Холестерин в мг %	Общий белок в г %	Белковые фракции в относительных процентах					Коэффициент альбумино-гло- булиновый
				альбу- мины	глобулины				
					α_1	α_2	β	γ	
—	14,1	230	6,04	44,4	4,8	8,5	19,0	23,3	0,79
83	17,0	229	7,65	50,7	8,0	9,3	14,3	17,7	1,08
—	14,1	240	—	—	—	—	—	—	—
87	16,0	197	7,50	—	—	—	—	—	—
99	12,2	240	7,85	47,7	7,8	9,6	15,8	19,1	0,91
98	11,8	—	7,85	54,2	3,7	5,6	14,7	21,8	1,18

щей терапии дикарбином в небольших дозах в течение 3—4 месяцев не обнаружило заметных изменений изучаемых биохимических компонентов.

Таким образом полученные нами данные свидетельствуют о том, что при лечении дикарбином у больных шизофренией наблюдаются фазные изменения активности ряда ферментов, относительно более выраженные на 3—7 сутки лечения и в периоды лечения в течение 2 месяцев дикарбином в сочетании с нейролептиками и антидепрессантами. Наблюдаемые нами изменения биохимических компонентов крови при лечении больных дикарбином не носили характера выраженных патологических сдвигов, нередко наблюдаемых при лечении аминазином. Вместе с тем, фазное увеличение активности ферментов сыворотки крови возможно следует рассматривать не только как показатель, свидетельствующий о нарушении проницаемости печеночных клеток, но и наличии нестойкой дисфункции. Наблюдаемые нами незначительные сдвиги изучаемых биохимических компонентов крови безусловно не могут являться противопоказанием для лечения новым эффективным психотропным средством, а должны служить основанием для проведения дополнительных лечебных мероприятий, направленных на защиту функции печени.

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ

	Трансаминазы в колориметриче- ских единицах		Альдолаза в ко- лориметрических единицах	Щелочная фос- фатаза в мкМ 1 мл/мин	Билирубин в мг %		
	Глютами- коаспа- рагиновая	Глютами- коалани- новая			общий	прямой	непрямой
8/IV 1968 г. . . .	134	220	27,4	0,039	2,75	2,03	0,72
15/IV 1968 г. . . .	31	155	8,0	0,025	1,05	1,00	0,05
25/IV 1968 г. . . .	24	56	6,4	—	1,00	0,50	0,50
7/V 1968 г.	26	43	7,0	0,019	0,50	0,35	0,15
22/V 1968 г. . . .	24	42	5,4	0,016	0,30	0,17	0,13
3/V 1968 г.	30	35	3,0	0,01	—	—	—

билирубина и сахара крови в пределах нормы. Длительная терапия трифтазином с мелипрамином, а затем триптизолом не изменила состояния больного. После перехода на терапию дикарбином, тизерцином и мелипрамином наступило резкое улучшение. Больной стал спокоен, упорядочен, участвовал в трудовых процессах, начал верить в свое выздоровление, однако в утренние часы сохранялась депрессия. При увеличении дозы дикарбина несколько ухудшилось состояние больного, стал более депрессивен. На 89 день лечения дикарбином (37,5 мг в сутки) и мелипрамином (50 мг в сутки) и 21 день — триптизолом (100 мг в сутки) появилась иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек, жалобы на боль в правом подреберье, чувство тяжести в подложечной области, тошноту. Увеличения размеров печени и селезенки не определялось. Стул был обесцвечен, моча темная. Дикарбин и мелипрамин были отменены. Исследование больного в период возникшего осложнения, как видно из таблицы 2, выявило резкие изменения почти всех изучаемых компонентов крови, нормализация которых наблюдалась через 2 месяца на фоне лечения больного гипогликемическими дозами инсулина.

Обследование больных, находящихся на поддерживаю-

НЕНТ

Сахар в мг %
—
83
—
87
99
98

щей
3—4
биохим
Та
о том
набл
тов, с
и в п
четан
мые
лечен
ных
чений
ности
сметр
нару
несто
сдвиг
ловно
вым
жить
мероп

НЕНТОВ КРОВИ БОЛЬНОГО К-ер

Т а б л и ц а 2

Сахар в мг %	Тимоловая проба в колориметри- ческих единицах	Холестерин в мг %	Общий белок в г %	Белковые фракции в относительных процентах					Коэффициент альбумино-гло- булиновый
				альбу- мины	глобулины				
					α_1	α_2	β	γ	
—	14,1	230	6,04	44,4	4,8	8,5	19,0	23,3	0,79
83	17,0	229	7,65	50,7	8,0	9,3	14,3	17,7	1,08
—	14,1	240	—	—	—	—	—	—	—
87	16,0	197	7,50	—	—	—	—	—	—
99	12,2	240	7,85	47,7	7,8	9,6	15,8	19,1	0,91
98	11,8	—	7,85	54,2	3,7	5,6	14,7	21,8	1,18

щей терапии дикарбином в небольших дозах в течение 3—4 месяцев не обнаружило заметных изменений изучаемых биохимических компонентов.

Таким образом полученные нами данные свидетельствуют о том, что при лечении дикарбином у больных шизофренией наблюдаются фазные изменения активности ряда ферментов, относительно более выраженные на 3—7 сутки лечения и в периоды лечения в течение 2 месяцев дикарбином в сочетании с нейролептиками и антидепрессантами. Наблюдаемые нами изменения биохимических компонентов крови при лечении больных дикарбином не носили характера выраженных патологических сдвигов, нередко наблюдаемых при лечении аминазином. Вместе с тем, фазное увеличение активности ферментов сыворотки крови возможно следует рассматривать не только как показатель, свидетельствующий о нарушении проницаемости печеночных клеток, но и наличии нестойкой дисфункции. Наблюдаемые нами незначительные сдвиги изучаемых биохимических компонентов крови безусловно не могут являться противопоказанием для лечения новым эффективным психотропным средством, а должны служить основанием для проведения дополнительных лечебных мероприятий, направленных на защиту функции печени.

ЛИТЕРАТУРА

Ландо Л. И.—Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1956, 56, в. 2, 180.

Ландо Л. И.—Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1959, 59, в. 2, 135.

Ландо Л. И.—Вопросы медицинской химии, 1961, 7, 6, 598.

Пасхина Т. С.—Методическое письмо АМН СССР, Институт биологической химии. М., 1959, в. 3.

Покровский А. А., Щербак А. И.—В кн.: Руководство по изучению питания и здоровья населения. М., 1964, 201.

Товарницкий В. И., Волуйская Е. Н.—Лабораторное дело, 1956, 1, 6, 7.

Jondrassik Z., Groff—Biochem. Zschr., 1958, 297, 81.

Conduction of the some biochemical components in patients suffering from schizophrenia under treatment with dicarbine

L. I. Lando, M. V. Krichevskaja

By the schizophrenic patients were studied the activity of aminophosphatases, aldolase, alkaline phosphatase, summary content of proteins, correlation of proteinic fractions, bilirubin, cholesterol, indices of thymol reaction during the treatment with dicarbine. Received data pointed at the phasic changes in the direction of some increase of enzymic activity and index of thymol reaction. These changes have been more expressed at 3—7 days, and by the treatment with dicarbine in combination with the neuroleptics and antidepressants for 2 months. Of course, it was impossible to consider these non-significant changes in the studying biochemical components of blood as a contra-indication for the treatment with new effective psychotherapeutic drugs. They could have served as the reason for carrying out the additional medical measures turning to protection of the liver functions.

Н
пери
врем
клини
ние
ности
сен
Д. Д
певти
чени
но-па
кий,
Б
пери
му а
В
обна
пери
ных
биог
боли
Х
дили
(8—
18 д
Б
лече
не н
5-ок

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

Л. Б. КРУПЕНИНА
(Москва)

Наряду с многими нейролептическими средствами, галоперидол, относящийся к группе бутирофенонов, в настоящее время получил широкое распространение в психиатрической клинике. Подробное фармакологическое и клиническое изучение препарата показало, что он обладает меньшей токсичностью по сравнению с фенотиозиновыми производными (Янсен и др., 1959; Герле, 1964; Ю. А. Александровский, 1964; Д. Д. Федотов, Г. Я. Авруцкий и др., 1967, и др.). По терапевтическому действию более эффективен, особенно при лечении больных шизофренией с хроническими галлюцинаторно-параноидными и бредовыми состояниями (Г. Я. Авруцкий, 1962, 1963; Ю. А. Александровский, 1964).

Большинство работ, освещающих вопрос о действии галоперидола, посвящено клиническому, реже фармакологическому аспекту исследований.

В отечественной и доступной нам зарубежной литературе обнаружены единичные работы, отражающие влияние галоперидола на обменные показатели в процессе лечения больных шизофренией. Они касаются, главным образом, изучения биогенных аминов — их предшественников и конечных метаболитов.

Характерным для этих работ является то, что они проводились, как правило, на небольшом количестве больных (8—12 человек) при непродолжительном лечении (14—18 дней).

Бози и др. (1964), Рус (1964) указывают на то, что при лечении галоперидолом, как и при лечении хлорпромазином, не наблюдается изменений в средних величинах выделения 5-оксииндолуксусной кислоты.

У больных шизофренией в острых психотических состояниях, во время лечения высокими дозами галоперидола отмечена тенденция к увеличению экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты. Корреляции между выделением 5-оксииндолуксусной кислоты и терапевтическим эффектом не обнаружено (Бози и др., 1964; Бруно, Бози и др., 1963).

Бруно и Аллегранц (1965) указывают на то, что во время лечения галоперидолом обнаруживалось значительное увеличение содержания в моче гомованилиновой кислоты (метаболита допамина), сохранявшееся и после отмены препарата в течение нескольких дней. Значительных колебаний в содержании конечного продукта превращения норадреналина и адреналина — ванилилминдальной кислоты — не обнаруживалось. Выделение с мочей допамина во время лечения увеличивалось незначительно, более отчетливое увеличение было после отмены галоперидола.

Задачей нашей работы явилось динамическое изучение изменений ряда показателей азотистого обмена, экскреции катехоламинов, допа, 5-оксииндолуксусной кислоты и содержания в крови серотонина с целью выяснения как механизма терапевтического действия галоперидола, так и характера возможных побочных эффектов.

Было обследовано 31 больной шизофренией (27 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 19 до 63 лет, большинство (23 человека) от 20 до 50 лет. Длительность заболевания до 1 года — 3 человека, от 1 до 5 лет — 12 человек, от 5 до 10 лет — 5 человек и свыше 10 лет — 11 человек. Кроме того обследованы 30 здоровых людей — контроль.

В группе больных 24 человека страдали шизофренией с непрерывным типом течения и 6 — периодическим, у большинства больных была параноидная форма шизофрении.

Исследованию подвергались кровь и моча больных. Обследование проводилось до лечения, через 1 час после первого приема галоперидола и через 3 суток после начала лечения, затем динамически в процессе лечения.

Режим питания у всех больных и контрольной группы был однотипен (общий больничный стол). Каких-либо грубых отклонений в приеме пищи у больных не было.

В период обследования соматических и неврологических отклонений не наблюдалось.

У больных исследовалось содержание белка в сыворотке крови — рефрактометрически, белковые фракции методом электрофореза на бумаге, содержание азота аммиака в кро-

ви — по методу Спекса (1949), глутамина по методу А. И. Силаковой (1951), содержание серотонина в крови, на изолированной ободочной кишке крысы по методу Далглиша и др. (1953), активность аминотерминаз в сыворотке крови, по методу Умбрайт в модификации Т. С. Пасхиной (1959). В моче исследовалась экскреция адреналина, норадреналина, допа, допамина по методу Эйлера и Лишайко в модификации Э. Ш. Матлиной, З. М. Киселевой, И. Э. Софиевой (1965), ванилилминдальной кислоты — методом высоковольтного электрофореза по методу Т. Д. Большаковой (1965); 5-оксииндолуксусной кислоты по методу Юденфренда (1955). Определяемые в моче инградиенты пересчитывались на содержание креатинина и выражались в гаммах на миллиграмм креатинина за 24 часа.

Большинство больных обследовались в первые дни стационаризации и, как правило, ничем не лечились (не менее 2 месяцев). До начала лечения они были в остром психотическом состоянии, либо в состоянии обострения шизофренического процесса.

В результате обследования больных до лечения обнаружено некоторое увеличение, по сравнению с контролем, общего содержания белка в сыворотке крови, оказавшееся статистически достоверным ($P < 0,001$), достоверное увеличение α_1 -глобулиновой фракции, снижение альбуминов ($P < 0,001$), А/Г коэффициента ($P < 0,02$). Эти изменения были более выражены у больных лечившихся ранее другими нейролептическими средствами, главным образом, аминазином (5 человек) — таблица 1. У больных в состоянии психомоторного возбуждения часто наблюдалось увеличение γ -глобулинов. Содержание азота аммиака в крови у всей группы обследованных больных (по средним данным) было повышено по сравнению с контрольными, наибольшее повышение до 91%, у больных в состоянии возбуждения и у тех, которые лечились аминазином. Содержание азота глутамина в крови не отличалось до лечения от контрольных исследований. Активность аминотерминаз была в пределах нормы.

До лечения обнаруживалось достоверное снижение содержания серотонина в крови ($P < 0,01$) — таблица 1. Экскреция 5-оксииндолуксусной кислоты при этом не отличалась от контроля (таблица 2).

У больных до лечения обнаруживалось статистически достоверное снижение экскреции допа ($P < 0,001$), адреналина ($P < 0,02$) и ванилилминдальной кислоты ($P < 0,05$), незначи-

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

ШИЗОФРЕНИИ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛОМ													
Показатели Время исследований	Общий белок г%	В относительных %					Коэф-фици-ент А/Г	Азот аммиа-ка мкг %	Азот глюта-мина мг %	В колориметри-ческих едини-цах		Серо-тонин мкг %	
		альбу-мины	глобулины							активность аминофераз			
			α_1	α_2	β	γ					глюта-мико-аспара-гиновая		глюта-мико-алани-новая
До лечения	7,4 ^{(31)*} ±0,1	±51,1 1,0	±5,7 0,2	±9,6 0,3	±13,3 0,3	±18,8 0,5	±1,04 0,07	±53 3,5	±1,495 0,08	±31,5 2,5	±27,1 2,1	±2,8 0,5	
1 час после при-ема галопери-дола	7,4 ±0,09	±53,8 1,2	±5,0 0,2	±9,3 0,4	±12,9 0,5	±18,9 0,6	±1,23 0,07	±56 6,0	±1,496 0,08	±33,5 2,3	±27,4 1,6	±2,4 0,45	
3—6 дней лече-ния	7,4 ±0,2	±52,5 1,4	±5,3 0,5	±9,4 0,5	±12,5 0,7	±20,2 0,9	±1,10 0,08	±53 6,1	±0,955 0,18	±35,6 4,0	±32,8 1,6	±2,3 0,62	
1—2 недели ле-чения	7,2 ±0,2	±53,2 1,0	±5,6 0,4	±9,2 0,4	±13,6 0,5	±18,6 0,8	±1,14 0,05	±57 7,3	±2,077 0,2	±36,5 3,6	±29,7 2,3	±2,3 0,63	
1 месяц и более лечения	7,4 ±0,09	±55,2 1,5	±5,8 0,4	±8,6 0,4	±12,6 0,3	±17,9 0,7	±1,27 0,07	±55 4,1	±1,765 0,15	±31,9 3,1	±27,2 1,6	±4,9 0,6	
Контроль (здо-ровые люди)	7,0 ±0,09	±57,2 0,6	±2,95 0,2	±8,8 0,3	±12,3 0,8	±18,5 0,8	±1,34 0,04	±41 2,1	±1,493 0,05	±28,4 0,95	±26,1 0,95	±3,8 0,5	

* В скобках — количество обследованных.

тельное повышение допамина и снижение норадреналина (таблица 2).

Таким образом, до лечения у больных шизофренией наблюдались некоторые сдвиги в белковой картине крови, повышение содержания в крови азота аммиака, снижение серотонина. Экскреция адреналина, допа, ванилилминдальной кислоты снижалась, допамина повышалась.

В процессе лечения галоперидолом через час после первого приема галоперидола (0,5 мг) у больных (23 человека) не обнаруживалось существенных изменений в изучаемых показателях крови, также как при дальнейшем лечении — 3—6 дней (доза 1—21 мг) — таблица 1. В моче к 3—6 дням лечения наблюдалось повышение экскреции катехоламинов по сравнению с данными обследования больных до лечения. Однако, ввиду значительных колебаний, обнаруженное повышение было статистически недостоверно, за исключением адреналина ($P < 0,02$) — таблица 2. По-видимому такой большой разброс изучавшихся показателей в значительной степени связан с тем, что было неоднородное клиническое состояние больных. Из 22 обследованных в этот период у 13 человек наблюдалось проявление экстрапирамидных расстройств. При этом обнаруживалось повышение экскреции допамина, наиболее выраженное при акинето-гипертонических явлениях.

В период лечения галоперидолом 1—2 недели (доза 3—45 мг/сутки) более четко выявлялся острый экстрапирамидный побочный эффект, который по клиническим наблюдениям И. Я. Гуровича (1967) проявляется чаще к 5—15 дню лечения. В этих состояниях обычно обнаруживалось некоторое увеличение в крови содержания азота аммиака (до 90 $\gamma\%$) и глутамина (до 3110 мг%). Активность аминотрансфераз, содержание в крови серотонина не менялось. Со стороны белковой картины сыворотки крови наблюдалась некоторая тенденция к нормализации (таблица 1). В моче отмечалось большее увеличение экскреции допа, допамина, некоторое увеличение экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты, выделение адреналина и норадреналина несколько снижалось по сравнению с предыдущим периодом лечения.

При обследовании больных после 2—3 недель лечения наблюдалось повышение выделения норадреналина и тенденция к снижению адреналина.

На лечении 1—3,5 и более месяца у больных с улучшением клинического состояния или некоторым ослаблением

ЭКСКРЕЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ, ДОПА, ВАНИЛИЛМИНДАЛЬНОЙ КИСЛОТЫ
И 5-ОКСИИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ
ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

Показатели Время исследований	Адреналин	Норадреналин	Допа	Допамин	Ванилилмин- дальная кислота	5-оксииндол- уксусная кислота
	мкг на мг креатинина за 24 часа				мг/мг креатинина за 24 часа	
До лечения	$\pm 5,2^{(24)}$ $\pm 0,5$	$\pm 15,2$ $\pm 1,5$	$\pm 25,6^{(13)}$ $\pm 3,5$	$\pm 125,6$ $\pm 32,2$	$\pm 2,240^{(10)}$ $\pm 0,49$	$\pm 3,9^{(24)}$ $\pm 0,53$
3—6 дней лечения	$\pm 7,8^{(21)}$ $\pm 0,8$	$\pm 26,4$ $\pm 6,7$	$\pm 27,7^{(10)}$ $\pm 4,0$	$\pm 197,6$ $\pm 45,0$	$\pm 2,910$ $\pm 0,53$	$\pm 4,3^{(20)}$ $\pm 0,38$
1—2 недели лечения	$\pm 7,4^{(24)}$ $\pm 1,4$	$\pm 20,4$ $\pm 3,7$	$\pm 30,2$ $\pm 5,6$	$\pm 204,6$ $\pm 45,4$	$\pm 3,310$ $\pm 0,4$	$\pm 5,3^{(23)}$ $\pm 0,71$
1 месяц и более лечения	$\pm 7,0$ $\pm 1,3$	$\pm 30,2$ $\pm 6,9$	$\pm 34,9$ $\pm 5,9$	$\pm 170,8$ $\pm 58,3$	$\pm 2,649$ $\pm 0,72$	$\pm 5,4$ $\pm 0,54$
Контроль (здоровые люди)	$\pm 7,1^{(19)}$ $\pm 0,6$	$\pm 16,8$ $\pm 1,5$	$\pm 41,6$ $\pm 2,6$	$\pm 88,5$ $\pm 15,0$	$\pm 3,570^{(18)}$ $\pm 2,7$	$\pm 4,1$ $\pm 0,37$

* В скобках — количество обследованных.

психопатологических проявлений, доза галоперидола снижалась до 3—24 мг/сутки. Белковая картина крови, как правило, к этому времени нормализовалась. Особенно это заметно у больных, которые до настоящего лечения получали другие нейролептические средства (до лечения у них были более выражены патологические изменения белковой картины крови). У больных, у которых длительно сохранялись проявления побочных эффектов в виде скованности, акатезии, некоторого внутреннего беспокойства (11 человек), не было полной нормализации белковой картины крови. У них в сыворотке крови обнаруживалось снижение количества альбуминов, повышение α_1 , α_2 -глобулинов, снижение А/Г коэффициента. Содержание серотонина в крови к этому периоду обследования изменялось незначительно.

У больных с ярко выраженными побочными явлениями (4 человека) содержание серотонина в крови значительно повышалось, а у больных, давших хороший выход из терапии, наблюдалось лишь некоторое его увеличение. У всей группы обследованных больных содержание серотонина в крови (по средним данным) было достоверно повышено по сравнению с обнаруживавшимися до лечения ($P < 0,01$) — таблица 1. Экскреция 5-оксииндолуксусной кислоты в этот период по средним данным также увеличивалась.

Значительно повышалась экскреция норадреналина. При сравнении полученных результатов у этой группы больных с исследованиями, проведенными до лечения и с контролем (здоровые люди), это повышение оказалось статистически достоверным ($P < 0,05$). Выделение адреналина, как правило, снижалось. Лишь у больных в состоянии возбуждения, психического напряжения, наблюдалась высокая экскреция адреналина (таблица 2). Экскреция допа была несколько выше, а допамина ниже у больных при длительном лечении галоперидолом по сравнению с меньшим сроком лечения. Однако выделение допамина не приходило к исходным величинам. Следует указать, что с увеличением длительности лечения значительно возрастает разброс полученных данных у всей группы обследованных больных. Это, по-видимому, в известной степени зависит от неоднородного клинического состояния больных: 13 — выписались в хорошем состоянии на поддерживающую терапию малыми дозами, а у 11 человек обнаруживались побочные эффекты различной интенсивности.

Обнаружить какой-либо закономерности в выделении ва-

нилилминдальной кислоты в этот период лечения больных не представлялось возможным.

Зависимости изменения изучавшихся показателей азотистого обмена и катехоламинов от применявшейся дозы лекарства мы не обнаружили.

Таким образом проведенные исследования показали, что у большинства обследованных нами больных лечение галоперидолом не вызывало заметных изменений в биохимических показателях. Лишь у некоторых больных наблюдалось ухудшение в белковой картине крови, преимущественно в первые две недели лечения. Однако эти изменения были менее выражены и более кратковременные, чем при лечении аминазином (Л. И. Ландо, 1961) и стелазинем (Л. И. Ландо, Ю. Л. Захарьин, Л. Б. Крупенина, 1967). Создалось впечатление, что лечение галоперидолом не снижает компенсаторных возможностей организма и, по-видимому, способствует нормализации некоторых физико-химических свойств белков. Об этом некоторым образом свидетельствует значительная нормализация белковой картины крови, даже в тех случаях, когда у больных через 1—2 недели лечения обнаруживался повышенный уровень аммиака в крови, который хорошо связывался — количество глутамина в крови увеличивалось.

Активность аминотерминаз в сыворотке крови во время лечения галоперидолом была в пределах нормы, что согласуется с исследованиями Lapolla, Nach (1966).

Сказанное выше дает основание говорить о малой токсичности галоперидола.

Обнаруженные до лечения у больных шизофренией изменения экскреции катехоламинов и допа, возможно, свидетельствуют о снижении превращения допамина в норадреналин. Однако отмеченное в то же время снижение серотонина в крови и нормальная экскреция 5-оксииндолуксусной кислоты может свидетельствовать о достаточной активности ферментативных процессов.

Во время лечения, при появлении экстрапирамидного побочного эффекта, главным образом, акинето-гипертонических, обнаруживалась тенденция к повышению экскреции допамина, что совпадает с данными, описанными Бруно и Аллегранцем (1965). При более длительном лечении нарастает экскреция допа, допамина, а адреналина и норадреналина снижается. Это, по-видимому, свидетельствует о меньшем превращении допамина в норадреналин. При снятии по-

бочных эффектов у больных увеличивалась экскреция норадреналина и снижалась допамина. Проведенные исследования дают возможность предположить, что в процессе лечения галоперидолом, особенно при хорошем эффекте, имеется некоторая перестройка функции симпато-адреналовой системы, выражающаяся в некотором преобладании медиаторного отдела.

Выводы

1. Полученные результаты исследования общего белка и белковых фракций в сыворотке крови, азота аммиака, глутамина, активности аминотрансфераз у больных шизофренией во время лечения галоперидолом свидетельствуют о малой его токсичности.

2. Во время лечения галоперидолом, при благоприятном ходе терапии, наблюдается увеличение экскреции катехоламинов.

3. Во время появления побочных эффектов у больных шизофренией в процессе лечения галоперидолом наблюдается тенденция к увеличению экскреции допамина.

ЛИТЕРАТУРА

Авруцкий Г. Я.— В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 3, 363.

Авруцкий Г. Я.— Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1963, 3, 418.

Александровский Ю. А.— Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1964, 1, 131.

Большакова Т. Д.— Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов, 1965, в. 3, 56.

Гурович И. Я., Аршавский В. В.— В кн.: Вопросы психофармакологии, 1967, 61.

Ландо Л. И.— Журнал «Вопросы медицинской химии», 1961, т. 7, 598.

Ландо Л. И., Захарьин Ю. Л., Крупенина Л. Б.— В кн.: Вопросы психофармакологии, 1967, 371.

Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. З.— Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов, 1965, в. 3, 25.

Пасхина Т. С.— Определение глутамико-аспарагиновой и глутамико-аланиновой аминотрансфераз (трансаминаз) в сыворотке крови человека. Методическое письмо. М., 1959.

Силакова А. И.— Влияние наркоза и гипоксии на содержание глутамина и глутаминовой кислоты в мышцах. Украинский биохимический журнал, 1951, 23, 76.

Bozzi R., Allegranza A., Bruno A.— *Reviste di Patologie Nervose e Mental*, 1963, v. 84, f. 2, 202.

Bruno A., Bozzi R., Allegranza A., de Vitoe.—*Reviste di Patologie Nervosa e Mental*, 1963, v. 64, f. 3, 493.

Dalglied C., Toh C., Work T.—*J. Physiol. (Lond.)*, 1953, v. 120, 298.

Gerle B.—*Acta Psychiat. Scand.*, 1964, 40, 1, 65—76.

Lopolla A., Nach L. R.—*Int. J. Neuropsychiat.*, 1966, 3, 3, 129.

Roos B. J.—*E. Acta Psychiat. Scand.* 1954, 40 (suppl. 180), 421.

Speck—*J. Biol. Chem.*, 1949, 17, 1387.

Udenfriend S., Tibus E., Wissbach H.—*J. Biol. Chem.*, 1955, v. 2, 16, 499.

Jansen P., van den Westeringh A., Jageneau a. oth.—*J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, 1, 281.

Dinamics of biochemical changes under the treatment with haloperidol of the patients suffering from schizophrenia

L. B. Krupenina

It were studied changes of some indices of nitrous metabolism, excretion of catecholamines, 5-oxyindolacetic acid, content of 5-hydroxytryptamine in blood, activity of aminopherases by 31 schizophrenics in course of treatment with haloperidol. It was observed significant increase of total serum protein, α_1 -globulinic fraction, decrease of albumines and A/G—coefficient, 5—hydroxytryptamine in blood, significant increase of nitrogen and ammonia. The excretion of adrenaline, noradrenaline and their metabolic derivates decreased, and dopamine one increased. The excretion of catecholamines increased in begining of the treatment.

Пр
головн
кросск
темати
не ула
особен
(М. А.
На
ние кр
нии, и
предел
а такж
тов К
верные
ровых
В
влияни
раметр
зофрен
ческим
не на
характ
функц
С
функц

КРОССКОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

М. А. ТИТАЕВА, Г. А. ВОЙТЕНКО,
Г. П. КОНЮХОВА

(Москва)

Предварительные исследования электрической активности головного мозга больных шизофренией с помощью авто- и кросскорреляционного анализа показали, что этот метод математической обработки позволяет получить дополнительную, не улавливаемую при визуальном анализе, информацию об особенностях электроэнцефалограммы (ЭЭГ) этих больных (М. А. Титаева, Г. А. Войтенко, Г. П. Конюхова, 1968 г.).

Наибольший интерес представляет, по-видимому, изучение кросскорреляционных функций ЭЭГ при этом заболевании, и, в частности — характеристик пространственного распределения величин коэффициентов кросскорреляции (ККР), а также соотношения периодической и случайных компонентов ККР. Именно в этих показателях были получены достоверные отклонения по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

В настоящей работе были поставлены задачи изучения влияния курсовой терапии нейролептиками на некоторые параметры кросскорреляционных функций ЭЭГ у больных шизофренией и сопоставления полученных данных с терапевтическими результатами. Основное внимание было обращено не на различия в действии отдельных нейролептиков, а на характеристику сдвигов в параметрах кросскорреляционных функций ЭЭГ в зависимости от результатов лечения.

С этой целью анализировались кросскорреляционные функции ЭЭГ у 28 больных шизофренией, получавших тера-

пию тизерцином, мажептилом, триперидолом и галоперидолом.

В числе исследованных было 18 больных с затяжным, неблагоприятным течением процесса (параноидная — 15 и кататоно-гебефренная форма — 3 человека) и 10 больных с периодическим течением (депрессивно-параноидные, кататононейроидные синдромы).

Электроэнцефалограммы регистрировались двухкратно перед началом лечения, а затем на разных этапах его — на 8—12 день, 30—55 день и далее, с разными интервалами, в периоде ремиссий на поддерживающей терапии нейролептиками.

В приведенной ниже таблице даны сведения о применявшихся препаратах и результатах лечения.

Препарат	Общее количество больных	Типы течения и эффективность терапии нейролептиками					
		Периодическая шизофрения			Шизофрения с затяжным неблагоприятным течением		
		всего	значительное улучшение	без улучшения	всего	значительное улучшение	без улучшения
Мажептил	10	4	4	—	6	4	2
Триперидол	8	3	2	1	5	4	1
Галоперидол	6	1	1	—	5	2	3
Тизерцин	4	2	2	—	2	1	1
Всего	28	10	9	1	18	11	7

Кросскорреляционным методом изучались статистические взаимосвязи электрической активности различных зон левого полушария: затылочной области с теменной, центральной, лобной и височной; лобной области — с теменной, височной и у части больных — с центральной. Использовались парасаги-

тальные монополярные отведения с индифферентным ушным электродом.

Записи ЭЭГ производились на 15-канальном чернильно-пишущем электроэнцефалографе фирмы «Nihon Kohden» и, параллельно — на ферро-магнитной пленке с помощью частотно-модулирующей приставки и магнитофона «Яуза-10», позволяющего регистрировать одновременно два процесса. Корреляционный анализ осуществлялся на коррелометре, сконструированном во ВНИИМП. Время реализаций ЭЭГ, использовавшихся для анализа (Т) составляло 30 секунд, Δt было 10 мсек, при общей величине $\tau = 360 - 400$ мсек. В работе исследовались следующие параметры нормированных корреляционных функций: $K_{кр}$ — общий коэффициент кросскорреляции, $ПС$ — его периодическая компонента, $f(k)$ — средняя частота периодической компоненты.

Для характеристики пространственного распределения величин ККР был использован показатель $\Delta K_{кр}$, отражающий разницу в уровнях статистических взаимосвязей одной какой-либо области с рядом других.

В ряде работ показано, что наиболее значимые корреляционные связи у взрослых здоровых лиц в покое выявляются для ЭЭГ лобных, лобной и центральной, а также затылочной и теменной областей, и более слабые — между затылком и лбом. Постепенное падение величин коэффициентов кросскорреляции для связей затылочной области по направлению от теменной области к лобной отмечено в работах О. М. Гриндель, Е. А. Жирмунской и др. Стойкость такого рода соотношений для корреляционных связей затылочной области мы наблюдали у здоровых с разными типами ЭЭГ, вне зависимости от наличия или отсутствия альфа-активности. Кросскорреляционный анализ 30-секундных реализаций ЭЭГ у 12 здоровых после одновременной магнитной регистрации 6 отведений подтвердил эти данные. При открывании глаз, счете в уме менялись абсолютные величины ККР, частотные характеристики и выраженность периодических составляющих ККР, тогда как показатели $\Delta_1 = K_{кр} \text{ ЗТ} - K_{кр} \text{ ЗЦ}$ и $\Delta_2 = K_{кр} \text{ ЗТ} - K_{кр} \text{ ЗЛ}$ почти не изменялись. Относительная стабильность этих показателей позволила применить их для оценки ЭЭГ больных шизофренией. В результате выявлены достоверные различия для показателя Δ_1 здоровых ($\Delta_1 = 0,29$) и больных с неблагоприятным течением параноидной шизофрении ($\Delta_1 = 0,07$).

Корреляционным связям лобной области у здоровых была

свойственна максимальная величина ККР для ЭЭГ лба и центра, умеренная — для лобной и височной областей и более низкая — для лобной и теменной.

В связи с тем, что пространственное распределение величин ККР у больных шизофренией с непрерывным течением, исследованных при обострениях процесса в большинстве случаев оказывалось измененным, то при изучении влияния терапии основное внимание и было уделено динамике этих показателей.

Исследования перед началом терапии нейролептиками обнаруживали различные виды отклонений в пространственном распределении, в абсолютных величинах и структуре кросс-корреляционных функций.

Наиболее часто наблюдались изменения показателя Δ_1 (отражающего различия в коэффициентах кросс-корреляции для З-Т и З-Ц), который резко снижался или приобретал отрицательный знак. Это происходило в связи с относительным повышением уровня взаимосвязей между затылочной и центральной областями, тогда как кросс-корреляционная связь для затылочной и теменной областей оказывалась в обычных пределах или же падала значительно ниже нормы.

Внутренняя структура связей между затылочной и центральной областями, а в ряде случаев и в других парах отведений, характеризовалась увеличением мощности общего непериодического процесса низкой частоты. При этом временные сдвиги чаще отсутствовали. Это, в соответствии с данными О. М. Гриндель, позволяло предположить, что указанные изменения кросс-коррелограмм зависели от возрастания патологических влияний со стороны глубоких подкорково-стволовых структур мозга. Приведенные выше особенности в распределении коэффициентов кросс-корреляции не зависели от вида доминирующей электрической активности и наблюдались как у больных с регулярным альфа-ритмом в фоне, так и при преобладании явлений десинхронизации или при наличии тэта-активности. Отклонения в кросс-корреляционных связях затылочной области сочетались с другими видами изменений. У 9 больных связи электрической активности затылочной области с теменной и височной были более низкими, чем у здоровых, тогда как ККР З-Ц был выше обычного. Величины же кросс-корреляционных коэффициентов для ЭЭГ лобной и теменной, лобной и височной, лобной и центральной областей не изменялись или же были в отдельных случаях несколько выше, чем у группы здоровых. В распре-

длении их также не было существенных отклонений. Больные с подобными вариантами распределения ККР принадлежали к клинической группе с медленно-прогредиентным непрерывным течением параноидной шизофрении и находились в состоянии отчетливо выраженных обострений процесса, с яркой, аффективно насыщенной, продуктивной симптоматикой в виде диффузного бреда и галлюцинаторных переживаний, развивающихся на фоне растерянности.

У 6 больных описанные выше изменения в связях З-Ц и З-Т сочетались с значительным падением уровня связей лобной области с теменной, височной, центральной. В отличие от здоровых, во всех этих связях доминировал периодический процесс. Больные отличались более злокачественным прогредиентным и длительным течением процесса по типу ядерной простой (3 человека) и параноидной (3 человека) форм. Исследования проводились при обострениях, возникавших на фоне значительно выраженного дефекта.

У небольшой группы из 4 больных с затяжным параноидным процессом большой давности, грубым дефектом и стабильной психопатологической симптоматикой (преимущественно по парафреничному типу), не было выявлено грубых отклонений в распределении величин ККР исследованных отделов, за исключением наблюдавшейся в некоторых исследованиях тенденции к уравниванию величин ККР на высоком уровне.

Основные изменения кросскорреляционных функций у этой группы заключались в нарушении структуры связей, в виде изменений в соотношениях периодических и случайных компонентов общего коэффициента корреляции. У одних больных почти все связи между отведениями осуществлялись за счет периодического процесса в диапазоне замедленного альфа-ритма или тэта-ритма, у других — везде преобладала низкочастотная непериодическая импульсация.

Наименьшие изменения в распределении величин ККР наблюдались у больных с периодической шизофренией. У 9 из них как абсолютные величины ККР, так и их соотношение не отличались от имевшихся в контрольной группе здоровых. Лишь у одного больного с кататоно-онейроидной картиной приступа был резко снижен показатель Δ_1 в связи с падением взаимосвязи между затылочной и теменной областями. Внутренняя структура связей была изменена у всех этих больных благодаря присутствию замедленных периоди-

ческих компонентов и высокого уровня непериодической импульсации.

Несмотря на существующие различия в действии изучавшихся нейролептиков на корреляционные функции ЭЭГ, можно было выявить некоторые общие черты в динамике ККР на разных этапах терапии у больных, с неблагоприятно текущей шизофренией при наличии стойкого терапевтического эффекта. Первоначальная однократная доза нейролептика также как и лечение в течение первых 3—8 дней у большей части больных не вызвали существенного перераспределения в соотношениях кросскорреляционных связей затылочной области с теменной, центральной и лобной, но приводили к более резким и неоднозначным сдвигам в величинах и соотношениях кросскорреляционных связей лба (лоб—висок, лоб—темя, лоб—центр).

На этом этапе, когда отчетливо проявлялось седативное действие препаратов, снижалось двигательное и речевое возбуждение, происходила некоторая дезактуализация бреда и уменьшалась аффективность окраски психопатологических переживаний, не наблюдалось нормализации измененных показателей Δ_1 , и графический рисунок распределения величин кросскорреляционных коэффициентов для затылочной области существенно не менялся. Вместе с тем обнаруживалась тенденция к общему, иногда значительному падению абсолютных величин ККР для всех отделов до слабого уровня (0,3—0,1). Одновременно с этим происходили изменения в структуре связей: уменьшалась выраженность медленной непериодической компоненты, и основное место в общих коэффициентах кросскорреляции начал занимать периодический процесс в диапазоне замедленного альфа-ритма. Описанные изменения в структуре ККР также как и снижение общего уровня кросскорреляционных связей наблюдались и при продолжении лечения нарастающими дозами нейролептика (14—20 дни терапии).

Наиболее отчетливые сдвиги в виде перераспределения величин ККР у больных с затяжным неблагоприятным течением шизофрении возникали в периоде стойкого антипсихотического действия препарата, наблюдавшегося, обычно, после 35—60 дня терапии. В этом периоде больные получали максимальные дозы в течение 1—2 недель. Одним из основных критериев для отбора больных в группу с положительным терапевтическим эффектом была стойкость достигнутого значительного улучшения, оцениваемая при дальней-

шем наблюдении на последующих этапах. В группу без улучшения введены больные, у которых, несмотря на определенное седативное действие нейролептиков, не наблюдалось достаточной регрессии психопатологической симптоматики или же, если сдвиги были непродолжительными, нестойкими.

Положительные результаты при лечении разными нейролептиками были достигнуты у 11 из 18 больных с неблагоприятным затяжным течением процесса. В этом периоде, когда больные получали большие дозы нейролептиков, визуальный анализ обнаруживал значительные изменения ЭЭГ, свойственные «нейролептической» стадии.

Изменения в соотношениях величин кросскорреляционных коэффициентов, характеризующих связи затылочной области с теменной, височной, центральной и лобной, были хорошо видны при графическом анализе данных. Перераспределение величин ККР приводило к возрастанию показателя $\Delta_1 = \text{ККР } 3\text{Т} - \text{ККР } 3\text{Ц}$, обычно это зависело от некоторого повышения ранее сниженного уровня связи между затылочной и теменной областями при одновременном снижении или стабильности связи затылок — центр.

Статистическая обработка показала достоверность возрастания показателя Δ_1 (в среднем на 0,25) при наступлении стойкого значительного улучшения на терапии нейролептиками по сравнению с состоянием обострения ($p < 0,01$).

Наряду с этим изменялись соотношения и между другими корреляционными коэффициентами, что приводило к увеличению дифференциации в выраженности кросскорреляционных связей между электрической активностью различных зон коры. Изменения зависели от исходного фона, но наиболее постоянно возрастали ККР между затылочной и височной, лобной и височной областями. ККР между затылочной и лобной областью оставались на низком уровне, между теменной и лобной — были умеренными. Структура кросскорреляционных связей 3-Т, 3-В приближалась к наблюдаемой в норме; в связях лобных и височных, лобных и центральных отделов начинали доминировать непериодические медленные компоненты.

При значительном снижении доз, в ремиссии на поддерживающей терапии, нормальное распределение корреляционных связей сохранялось не всегда и у части больных с неблагоприятным течением возвращалось к исходному.

В числе больных с отрицательным или незначительным терапевтическим эффектом было 3 больных с неизменными

ми связями затылочной области, отличающиеся преобладанием дефектной симптоматики (с состояниями, приближающимися к конечным); в этих случаях, также как и у остальных больных с отрицательным эффектом в процессе терапии мало и недостоверно изменялись соотношения ККР для З-Т, З-Ц, З-В, но более значительно менялись и часто возрастали корреляционные связи между затылочной и лобной, теменной и лобной областями. Нормализации пространственного распределения ККР в результате лечения не наступало.

При периодической шизофрении с близкими к норме соотношениями в величинах ККР лечение нейролептиками часто вызывало более резкие и более ранние сдвиги в соотношениях коэффициентов кросскорреляции. Δ_1 и Δ_2 падали, усиливались связи между затылочной и центральной, затылочной и лобной областями. При выходе в ремиссию происходила нормализация первоначальных отклонений в соотношениях ККР, а также уменьшалась выраженность общей случайной составляющей, которая заменялась преобладающим периодическим процессом в диапазоне альфа-ритма.

Заключение

Кросскорреляционный анализ 30-секундных отрезков ЭЭГ позволяет получить наиболее общие усредненные и относительно стабильные показатели дистантной синхронизации биопотенциалов, которая является, по-видимому, одним из условий целостной деятельности мозга. Предполагается что, возникающие при обострениях шизофренического процесса изменения в организации кросскорреляционных связей, не являясь прямым коррелятом психических нарушений, могут отражать перестройку системной деятельности мозга на иные режимы в новых условиях развивающегося патологического процесса. Проведенные исследования показали, что при терапевтических улучшениях под влиянием курсового применения нейролептических средств происходили изменения в кросскорреляционных связях, которые в общих чертах могли быть сопоставлены с характером сдвигов на разных этапах лечения.

Наблюдавшиеся в начале терапии возрастающими дозами нейролептиков преимущественно седативное действие сопровождалось снижением корреляционных связей (наиболее резким для передних отделов мозга), возрастанием доли периодической составляющей (в диапазоне альфа-ритма) для всех

ККР. I
соотно
связи
ной, в
психот
неблаг
на бол
лептик
дила
распре
период
сиях о
ных св
отведе
сочным

Г р
Ж
Физиол
М
С. С. К
Т
стр. 352
Т
медици

Crossco

In
lysis E
ment s
the ch
of low
didn't
By
statisti
multan

ККР. На этом этапе лечения еще сохранялись изменения в соотношениях коэффициентов кросскорреляции, отражающих связи электрической активности, затылочной области с теменной, височной и центральной. При появлении стойкого «антипсихотического» эффекта, который у больных с затяжным неблагоприятным течением шизофрении наблюдался обычно на более поздних этапах лечения большими дозами нейролептиков, вызывающих большие изменения в ЭЭГ, происходила «перестройка» измененного ранее пространственного распределения ККР, с тенденцией к нормализации. В этом периоде, также как и частично при терапевтических ремиссиях обнаруживалось два максимума значимых корреляционных связей — один между затылочным, теменным и височным отведениями, и второй — между лобным, центральным и височным.

ЛИТЕРАТУРА

- Гриндель О. М.— Автореферат диссертации докторской М., 1966.
Жирмунская Е. А., Войтенко Г. А., Конюхова Г. П.— Физиологический журнал им. Сеченова, № 4, 1969.
Монахов К. К.— Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1965, т. 65.
Титаева М. А., Войтенко Г. А.— В кн.: Шизофрения. М., 1968, стр. 352.
Титаева М. А., Войтенко Г. А., Конюхова Г. П.— Новости медицинского приборостроения. Вып. 1, 1969, стр. 90—99.

Crosscorrelational analysis of electrical activity of schizophrenic patients brain and the influence of treatment with neuroleptics

M. A. Titaeva, G. A. Voitenko, G. P. Konjukhova

In the article are adduced the results of use of crosscorrelational analysis EEG by 28 schizophrenics before the treatment and by the improvement sending for neuroleptics. By the periodic schizophrenia are observed the changes in the inner structure of connections owing to the prevalence of lowfrequent causal component, whereas the distribution of values Ccr didn't differ from control group.

By the patients with paranoic schizophrenia were observed increase of statistical connection between the occipital and central region but the simultaneous decrease of connections between occipital and parietal ones.

СТРУКТУРНО-ЧИСЛОВЫЕ ФОРМУЛЫ И ПРОКАТА ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Б. С. ШОРНИКОВ
(Москва)

Проблема познания сущности медико-биологических явлений заключается в установлении функциональных компонентов изучаемой биологической системы и оценке роли отдельных факторов в ней. Трудности такого анализа состоят в том, чтобы по отдельным разрозненным фрагментам явления воссоздать целостную, непротиворечивую картину явления в целом.

Наука не нашла еще такого системного, логически непротиворечивого аппарата описания всего разнообразия проявления биологических явлений во всей его сложности.

Аналитические числовые приемы доступны только небольшому числу исследователей, имеющих соответствующее математическое образование и ЭВМ. Основная масса медиков и биологов, как правило, пользуется элементарной вычислительной техникой, и поэтому машинные задачи недоступны в повседневной медико-биологической практике (В. С. Генес, 1967). Выход из создавшегося положения нам видится в использовании приближенных числовых методов расчета различных компонентов явлений. Одним из таких методов описания структурного состава медико-биологического явления и является метод структурно-числовых формул, предложенный автором статьи.

Сущность сформулированной нами задачи можно свести к следующим логическим и числовым операциям (этапам) в построении структурно-числовых формул анализируемого явления:

первая операция (этап) — логическое или экспериментальное установление числа отдельных структурных компонентов (единиц) анализируемого явления, позволяющее воспроизвести логически непротиворечивую целостную картину, отражающую анализируемое явление (феномен, реакцию, гипотетический механизм и другие построения);

вторая операция — определение количественного числового вклада (веса) каждого отдельного компонента и набор системы компонентов анализируемого явления;

третья операция — обобщение предыдущих этапов — в виде построения структурно-числовой формулы анализируемого явления как краткой формы логического и числового обобщения, состоящей из набора символов и чисел, которые связаны логическими операциями в совокупное целостное суждение (формулу), отражающее существенные стороны (признаки) медико-биологического объекта (явления, реакции, структуры и т. п.).

Такую форму теоретического и эмпирического обобщения можно легко вывести из различных числовых и аналитических таблиц весового, объемного и химического анализа различных медико-биологических явлений, где сумма различных ее компонентов равна 100%. Иными словами, она применима в явлениях с условиями комплиментарности (дополнительности) компонентов, т. е.

$$A + B + C + \dots + N_k = 100\% \text{ или } 1,0 \quad (1)$$

1. Построение логических гипотетических числовых формул

Как бы элементарно проста ни была бы система, она всегда представляет набор двух или нескольких компонентов (структур), функциональное единство которых и обеспечивает ее нормальное биологическое функционирование. Разберем это на примере биологической системы клетки. Биологическая система клетки может быть представлена двумя компонентами (ядро и цитоплазма), либо несколькими (оболочка, цитоплазма, ядро, ядрышко и другие структуры). Таким образом, число структурных компонентов может быть различным и поэтому числовой вклад каждого компонента будет прямо зависеть от числа самих структур.

Так, при наличии двух структур числовой вес каждой структуры в анализируемое явление составит по $1/2$ или 1:1 или 50% : 50%, т. е. сумма $A + B = 100\%$. При наличии трех компонентов вклад каждой из структур составит по $1/3$ или

1:1:1 или $33\% : 33\% : 33\% = 100\%$. Такие гипотетические рассуждения можно продолжить и дальше, а все полученные числовые закономерности распределения вкладов компонентов от их числа можно выразить простой числовой формулой:

$N_i = 1/N_k$, где N_i — индивидуальный вклад отдельного компонента в систему, а N_k — число возможных компонентов в системе. (2)

Примеров гипотетического логического построения, впоследствии подтвержденных практикой и ставших законами, в биологии и медицине не так много. Закон Менделя — единственный пример такого использования гипотетических числовых формул, получивший права гражданства в биологии.

2. Установление эмпирических числовых вкладов отдельных компонентов при анализе табличного числового материала

Разберем систему из трех компонентов — ядра, ядрышка и оболочки. Гипотетически мы должны предположить равенство вкладов этих компонентов и соответственно принять вклад каждого компонента по $1/3$ или 1:1:1, фактически же коэффициенты пропорциональности иные (Г. П. Георгиев, 1962 и др.).

Разберем анализ коэффициентов пропорциональности для клеток печени крыс. Для этого полученный числовой ряд для четырех компонентов клеток печени аранжируем в нисходящем ряду значений чисел от наибольшего (67,6%) к наименьшему (4,5%) и получим такой числовой ряд 67,6:20,4:7,5:4,5. Выносим наименьшее общее кратное (НОК) за скобку — в нашем случае — 4,5. Это выражение примет следующий вид: 4,5 (14:8:1,5:1,0).

Полученные коэффициенты пропорциональности подставим в соответствующее выражение для четырех структур клеток печени крыс, и структурно-числовая формула для клеток печени крыс примет следующий вид:

$$Se_{\text{печ. крыс}} = Cit_{14} Яд_4 Ядр_2 Об_1,$$

где Се — клетка состоит из 14 частей цитоплазмы, 4 частей ядра, 2 частей ядрышка и 1 части оболочки (4)

Продолжив соответствующие построения для других типов клеток, мы получим такие ряды чисел:

а) Для клеток селезенки крыс 66,3% : 26,2% : 5,5% : 4,0%.

Выносим НОК за скобку — $4,0(18,0:8,0:1,5:1,0)$ и получаем структурную числовую формулу для клеток селезенки:

$$Se_{\text{селез. крыс}} = \text{Цит}_{18}\text{Яд}_8\text{Ядр}_{1,5}\text{Об}_1 \quad (5)$$

б) Для клеток мозга крыс: $66,1:17,0\%:13,1\%:3,8\%$. Выносим НОК за скобку и получаем — $3,8(18,0:4,0:3,0:1,0)$ структурно числовую формулу для клеток мозга крыс:

$$Se_{\text{мозга крыс}} = \text{Цит}_{18}\text{Яд}_4\text{Ядр}_3\text{Об}_1 \quad (6)$$

с) Соответствующий ряд чисел для клеток печени курицы составил:

$$52,6\%:12,1:12,1\%:6,0\% = 6,0(9,0:2:2:1,0)$$

$$Se_{\text{печ. кур}} = \text{Цит}_9\text{Яд}_2\text{Ядр}_2\text{Об}_1 \quad (7)$$

Аранжированный таким способом экспериментальный материал по четырем структурным компонентам позволяет:

1) сопоставить все 4 типа клеток между собой —

$$Se_{\text{печ. крыс}} = \text{Цит}_{14}\text{Яд}_4\text{Ядр}_2\text{Об}_1,$$

$$Se_{\text{печ. кур}} = \text{Цит}_9\text{Яд}_2\text{Ядр}_2\text{Об}_1,$$

$$Se_{\text{селез. крыс}} = \text{Цит}_{18}\text{Яд}_8\text{Ядр}_{1,5}\text{Об}_1,$$

$$Se_{\text{мозг крыс}} = \text{Цит}_{18}\text{Яд}_4\text{Ядр}_3\text{Об}_1;$$

2) найти качественное сходство — набор системы клетки состоит из четырех одинаковых структур — цитоплазмы, ядра, ядрышка и оболочки;

3) установить количественное различие между структурами у разных типов клеток и у разных видов животных, т. е. различие индивидуального вклада отдельной структуры цитоплазмы, ядра и т. д. в конкретную клеточную систему и их видовую специфичность;

4) оценить эти различия по методу «Фи» Фишера для качественных признаков, выраженных в процентах (Фишер, 1957) и применить принципы классификационной статистики (Кендалл и Стюарт, 1966) для классификации на группы сходства и различия (Б. С. Шорников, 1969).

Таковы некоторые особенности примененного метода структурно-числового анализа биологических явлений, выраженных в виде структурно-числовых формул. Полученные выражения можно преобразовывать в соответствии с законами математической логики (вынесение общего знаменателя за скобку, умножение, сложение и деление членов полученных пропорций в анализируемых системах и др.).

3. Построение структурно-числовых формул по данным секционного патоморфологического анализа

Удобство и логическую краткость полученных структурно-числовых выражений мы можем показать на примере статистического анализа патологических летальных осложнений при аминазинотерапии по данным А. П. Соколовой (1967), представленных в следующей таблице.

СРЕДНИЙ ПРОЦЕНТНЫЙ СОСТАВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АМИНАЗИНОТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Виды патологий	Аллергические токсикодермии и коллапсы	Поражения мозга	Поражения сердечно-сосудистой системы	Поражение органов дыхания	Ревматизм	Туберкулез	Другие виды патологий
Шизофрения (64 наблюдения)	42,2 %	4,64	6,25	14,60 %	12,50 %	9,37 %	10,30
Гипертонический психоз (20 наблюдений)	0,0	75,0	15,0 %	10,0 %	0,0	0,0 %	0,0 %
Церебральный атеросклероз (10 наблюдений)	0,0	30,0	20,0	30,0	0,0	0,0 %	20,0 %

Используя разобранные в § 2 построения, мы получаем следующие числовые ряды летальных осложнений для анализируемых психических заболеваний:

а) Для шизофрении получен такой ряд патологических осложнений по семи типам патологий: $42,2 : 14,60\% : 12,50\% : 10,30\% : 9,37\% : 6,25\%$. Выносим общий знаменатель за скобку и получаем следующие коэффициенты пропорциональности — $6,25(7,0 : 2,0 : 2,0 : 1,5 : 1,5 : 1,0 : 1,0)$ такой структуры летальных осложнений при лечении шизофрении аминазином: Шизофрения — Алл.₇ Дых.₂ Ревм.₂ Др.пат._{1,5} Туб._{1,5} С—с.с.₁ Мозг.₁ (7).

б) Соответствующие ряды летальных осложнений для гипертонического психоза при лечении аминазином составляют:

$$75,0 : 15,0 : 10,0\% : 0 : 0 : 0 : 0$$

$$10(7,5 : 1,5 : 1,0 : 0 : 0 : 0 : 0)$$

Гипертония = Алл.₀Дых.₁Рев.₀Др.пат.₀Туб.₀С—с.с._{1,5}Мозг_{7,5} (8)

в) Для церебрального атеросклероза соответствующие ряды осложнений при аминазинотерапии составили:

30,3 : 30,0 : 20,0 : 20,0 : 0 : 0 : 0

10(3,0 : 3,0 : 2,0 : 2,0 : 0 : 0 : 0)

Церебральный атеросклероз

= Алл.₀Дых.₃Рев.₀Др.пат.₂Туб.₀С—с.с.₂Мозг₃ (9)

Приведенный патологоанатомический материал позволяет сделать следующие выводы о составе анализируемого явления (летальности) при аминазинотерапии данных психических заболеваний.

1. Шизофрения характеризуется преимущественно аллергическими осложнениями, которые составляют половину всех летальных осложнений при аминазинотерапии болезни. Наличие аллергического фона у больных шизофренией является противопоказанием для применения аминазина.

2. Гипертонический психоз и церебральный атеросклероз — два заболевания с ярко выраженными поражениями мозга и сосудов. Поэтому применение аминазина при этих психических заболеваниях должно проводиться очень осторожно.

Порядок последовательности членов пропорции весьма различен: так порядок нисходящих членов для шизофрении оказался неприемлемым для аналогичного ряда гипертонического психоза и церебрального атеросклероза, где коэффициенты пропорциональности оказались другими. Но это не противоречит закону ассоциативности, согласно которому от перестановки мест слагаемых сумма не меняется.

Приведенные в статье примеры использования структурно-числовых формул при анализе цифрового материала различных типов таблиц позволяют:

а) оценить число структурных компонентов в данной системе;

б) определить числовой вклад (удельный вес) отдельного компонента в данной системе признаков;

в) найти сходство и различие между анализируемыми структурными компонентами, определить его видовую, органическую и нозологическую специфичность;

г) оценить статистические различия между компонентами различных систем с использованием критерия «Фи» Фишера для качественных признаков и оценить группы сходства и

различия с использованием принципов классификационной статистики;

д) проделать различные логические, алгебраические и числовые преобразования над членами ее пропорции и получить совокупное целостное суждение (формулу), отражающее существенные стороны (признаки) анализируемого объекта, явления, реакции и т. п.

ЛИТЕРАТУРА

Георгиев Г. П. цитир. по И. А. Алов, М. Е. Аспиз и А. И. Брауде — Основы функциональной морфологии клетки. М., 1966.

Генес В. С. — Простые приемы кибернетической обработки физиологических и клинических данных. М., 1967.

Кендалл Дж. и Стюарт А. — Теория распределения. М., 1966.

Шорников Б. С., Соколова А. П. — В кн.: Сборник работ, посвященных 70-летию В. М. Банщикова (в печати).

Фишер Р. А. — Статистические методы для исследователей. М., 1958.

Шорников Б. С. — Статистический принцип классификации качественных морфологических признаков на группы сходства и различия. Архив патологии, № 1, 1969, стр. 81—84.

Structural-numerical formular in medico-biological experiment

B. S. Shornikov

The author suggested structural-numerical formular for the analysis of numerical matherial in the form of tables that allowed in establishing the set of components in the present biological system and on determining specific weight of each component (in balls, percantages, parts pro mille etc.) in the structure of analyzing phenomenon (process, reaction and other constructions).

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И ВИСЦЕРАЛЬ- НЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗО- ФРЕНИЕЙ МЕТОДОМ ПОЛИГРАФИИ

Ю. А. ТИРКЕЛЬТАУБ
(Москва)

Метод одновременной так называемой полиграфической регистрации разных функций вполне соответствует современному направлению в нейрофизиологии, которое характеризуется тенденцией к изучению целостных системных реакций организма. Чаще этот метод применяется для исследования таких целостных реакций, как ориентировочная при нормальном и патологическом состояниях головного мозга.

Полиграфия, как нам казалось,— один из адекватных способов изучения взаимодействия двигательных и висцеральных функций при шизофрении. Приступая к данной работе мы исходили из теоретических представлений о тесной конвергенции этих функций в центральной нервной системе, а также клинических данных о частых синдромах двигательных и вегетовисцеральных расстройств, которые сопровождают основные психопатологические нарушения при шизофрении.

Изучением связи двигательных и висцеральных сдвигов у больных шизофренией занимался А. С. Старицын (1963). Автор использовал методику кинестезиометрии проф. С. Ф. Семенова (1961), в трактовке полученных данных исходил из концепции проф. М. Р. Могендович (1963) о «примате» двигательного анализатора. Признавая ведущую роль двигательного анализатора в интегративной деятельности головного мозга и, в частности, в регуляции вегетативных реакций, мы пока не касаемся вопроса о правомерности отведения двигательным функциям во взаимодействии с висцеральными — столь исключительного значения, как это делает Могендович.

В качестве основного объекта изучения нами избран не сам двигательный акт, а «покойные» состояния нервно-мышечного прибора и, в частности, фаза «мысленной» подготовки к движению, непосредственно ему предшествующая, во время которой осуществляется центральная «предпусковая» регуляция мышечного тонуса и вегетативных процессов.

В нашей, совместной с Ю. Б. Нуллер, работе (1967) частично изложены результаты подобных исследований, касающиеся главным образом нарушений двигательных функций у больных кататонической формой шизофрении. В настоящем сообщении приводятся результаты изучения двигательных реакций во взаимодействии с вегетативными у 47 больных параноидной формой шизофрении. 7 мужчин и 40 женщин в возрасте от 18 до 30 лет (20 больных), от 30 до 50 (26 человек) и свыше 50 — 1 больной. Длительность болезни у 27 больных была до 5 лет, у 10 — до 10 лет и у 10 больных — свыше 10 лет. По типу и характеру течения больные подразделялись на две группы: в первую вошло 25 человек с ремиттирующим относительно благоприятным течением, находившихся в первом или повторных приступах заболевания. Клиническая картина этих больных характеризовалась наличием более или менее стойких бредовых идей различного содержания с преобладанием идей преследования, воздействия, на фоне нерезко выраженного дефекта или при его отсутствии. Большинство больных этой группы лечилось инсулином в комбинации с аминазином и по окончании лечения вышли в ремиссию типа «В» — 21 человек, «В—С» — 2 и «С» — 2 человека.

Вторая группа состояла из 22 больных с неблагоприятным прогрессивным течением. Клиническая картина складывалась из бредовых идей часто отрывочного характера и явлений более или менее выраженного дефекта в интеллектуальной и эмоциональной сферах. 7 человек из этой группы отличались выраженной тяжестью болезни, глубоким дефектом с разорванным мышлением, речью, нелепым поведением и многолетним безремиссионным течением. Остальные больные второй группы после длительного лечения нейролептиками (аминазином, стелазин, галоперидолом) дали ремиссию невысокого качества: «С» — 8 человек, «С—Д» — 2, «Д» — 5, «В—С» — 2 и 5 — внутрибольничное улучшение.

Больные обследовались до, в процессе лечения и по его окончании. Полиграфическая регистрация производилась на 8-канальном электроэнцефалографе ГДР с записью под ко-

пирку. Наряду с ЭМГ, которая записывалась с мм. Extensor digitorum. Comm. доминантной руки с помощью накожных электродов, с межэлектродным расстоянием, равным 2 см, регистрировались вегетативные, кожно-гальваническая, сердечная и дыхательная реакции, а также биполярные затылок—темя, темя—лоб и униполярные — центр—ухо отведения ЭЭГ одного из полушарий. Для записи всех указанных функций на электроэнцефалографе была произведена настройка каналов на соответствующие оптимальные частотные и амплитудные режимы. Запись ЭМГ и других показателей производилась в трех фазах: мышечного покоя, мысленной подготовки к движению и во время движения — разгибания кисти.

Результаты: нарушения самого двигательного акта в виде нечетких, слабых, растянутых, реже деформированных «залпов» миоэлектрических на ЭМГ наблюдались до лечения у 17 больных. Из них у 7 с благоприятным и у 10 больных с неблагоприятным течением. После лечения аналогичные нарушения оставались лишь у 6 больных с неблагоприятным течением и выраженной тяжестью процесса.

Результаты исследования электромиограмм, сердечных и дыхательных реакций в фазах предшествующих двигательному акту до лечения представлены в таблицах 2 и 3.

В таблице 1 приведены контрольные данные для этих показателей*.

Из таблицы 2 следует, что у больных с благоприятным течением, расслабление мышц в фазе «покоя» было достаточным. Даже там, где оно не соответствовало нулевому, максимальная и средняя амплитуды почти не превышали контрольных цифр. Лишь у небольшой части больных с неблагоприятным течением (6 из 9), главным образом у лиц с выраженной тяжестью процесса, амплитуда ЭМГ во время покоя заметно превосходила контрольную. Возрастание амплитуды в фазе подготовки к движению наблюдалось у большинства больных с благоприятным течением, хотя довольно неравномерное, что видно из цифр минимальной и максимальной амплитуд. В целом, по числу отчетливых реакций, величинам минимальных и средних цифр степень возрастания амплитуды ЭМГ во время подготовки к движению была у этих больных ниже, чем в контроле. У больных с неблагоприятным те-

* Получены на здоровых испытуемых, в краткой форме публикуются в тезисах конференции, посвященной 120-летию со дня рождения И. П. Павлова. Москва — Рязань, 1969.

Таблица 1

ХАРАКТЕР ЭМГ, СЕРДЕЧНОГО И ДЫХАТЕЛЬНОГО РИТМОВ В ФАЗЕ ПОДГОТОВКИ К ДВИЖЕНИЮ
КОНТРОЛЬНЫХ ИСПЫТУЕМЫХ

	Число испытуе- мых	„Покой“ — ампл. ЭМГ в М				„Подготовка“ ампл. ЭМГ в М				
		полное расслаб- ление	неполное	Ми и Мх амил.	средне- арифме- тическое	нулевая	слабая	отчетли- вая	Ми и Мх амил.	средне- арифмети- ческая
А ЭМГ	36	28 78%	8	от 5 до 10	7,77	13 36%	—	23	от 17,5 до 56	35,4

	Число испытуе- мых	Сердечный ритм					Дыхание				
		нулевой	слабый	отчетли- вый	Ми и Мх	средне- арифме- тический	нулевое	слабое	отчет- ливое	Ми и Мх	средне- арифме- тическое
Сердечный и ды- хательный ритм	33	7	3	23	от 3 до 9,6	5,71	7 22%	7	19	от 1,5	2,57

Таблица 2

ХАРАКТЕР МИОТОКОВ В ФАЗАХ ПОКОЯ И ПОДГОТОВКИ К ДВИЖЕНИЮ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ

	Общее число больных	„Покой“ ампл. ЭМГ МКВ				„Подготовка“ ампл. ЭМГ МКВ				
		полное рас- слаб- ление	непол- ное	Ми и Мх ампл.	средне- арифмети- ческая ампл.	нуле- вая	слабая	отчет- ливая	Ми и Мх ампл.	средне- арифме- тическая
Больные с благоприятным те- чением	26	18 69%	8	от 5 до 15	7,52	7 27%	4	15	от 16 до 62,5	24,88
Больные с неблагоприятным течением	22	12 57%	9	от 5 до 30	16,9	11 50%	6	5	от 5 до 40	17,24

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО И ДЫХАТЕЛЬНОГО РИТМОВ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ В ФАЗЕ «ПОДГОТОВКИ» К ДВИЖЕНИЮ ДО ЛЕЧЕНИЯ

	Общее число больных	Сердечный ритм					Дыхание				
		нуле- вой	слабый	отчет- ливый	Ми и Мх	средне- арифме- тический	нуле- вое	слабое	отчет- ливое	Ми и Мх ампл.	средне- арифме- тическое
Больные с благоприятным те- чением	25	5 20%	2	18	от 2 до 12	6,75	6 24%	2	17	от 1,2 до 6	3,17
Больные с неблагоприятным течением	22	5 22,7%	3	17	от 2 до 12	6,06	8 36,3%	3	11	от 1,3 до 6	3,01

Примечание.

А. Средняя арифметическая амплитуда ЭМГ, указанная в графе «Подготовка» означает прирост амплитуды ЭМГ в фазе подготовки по сравнению с покоем. Б. Все цифры указанные в этой части таблицы относятся к фазе подготовки. Цифры в графах Ми и Мх, средняя арифметическая амплитуд означает изменения сердечных сокращений и частоты дыхания в 1 минуту.

чением возрастание амплитуды ЭМГ в фазе подготовки наблюдались реже, преобладали слабые и поэтому средняя амплитуда прироста была еще заметно ниже, чем в группе с благоприятным течением.

В то же время, таблица 2 показывает, что у большинства больных обеих групп в фазе подготовки к движению наблюдались отчетливые изменения сердечного и дыхательного ритмов, которые по своей интенсивности, как это видно из цифр максимальных и особенно средних амплитуд, даже превышали контрольные, и особенно заметно у больных с благоприятным течением.

Анализ характера изменений показал, что изменения сердечного и дыхательного ритмов у больных оказались не только более сильными, чем в контроле, но и отличались по своему типу. Если в контроле на подготовительный сигнал преобладали изменения типа учащения, равномерно выраженного для обеих функций, то у больных явно преобладали изменения смешанного типа, когда в разных пробах одного исследования наблюдалось то учащение, то урежение сердечного и дыхательного ритмов. Следует добавить, что у больных с неблагоприятным течением изменения обоих показателей нередко оказывались несовпадающими по характеру.

Наряду с усилением сердечного и дыхательного наблюдалось ослабление кожно-гальванического компонента подготовительной реакции. Если в норме преобладали усиленные, отчетливые КГР во время подготовки к движению (78%), то у больных отчетливая КГР встречалась в 46%, остальные составляли слабые, нулевые.

Реакции десинхронизации электрической активности головного мозга на подготовительный сигнал у больных с неблагоприятным течением отмечались значительно реже, чем в норме, они отсутствовали в 70%, тогда как в контроле лишь в 30%. У больных же с благоприятным течением реакции десинхронизации электрической активности встречались с той же частотой, что и в контроле и по интенсивности почти не отличались от нормальных.

Результаты исследований ЭМГ, сердечного и дыхательного ритмов после лечения представлены в таблицах 4 и 5.

Из таблицы 4 следует, что по характеру миоэлектрических различия между группами больных после лечения обозначились еще резче. В то время как в группе с благоприятным течением увеличился процент нулевых ЭМГ во время покоя и

Таблица 4

ХАРАКТЕР МИОТОКОВ В ФАЗАХ ПОКОЯ И «ПОДГОТОВКИ» К ДВИЖЕНИЮ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

	Общее число больных	„Покой“ ампл. ЭМГ М				„Подготовка“ ампл. ЭМГ				
		полное расслабление	неполное	Ми и Мх	средне-арифметическая	нулевая	слабая	отчетливая	Ми и Мх	средне-арифметическая
Больные с благоприятным течением	24	24 100%	—	—	—	1	1	22	от 8 до 54	32,9
Больные с неблагоприятным течением	20	12 60%	8	от 7 до 40	16,4	7 35%	7	6	от 5 до 43	18,7

Таблица 5

ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО И ДЫХАТЕЛЬНОГО РИТМОВ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ В ФАЗЕ «ПОДГОТОВКИ» К ДВИЖЕНИЮ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

	Общее число больных	Сердечный ритм					Дыхание				
		нулевой	слабый	отчетливый	Ми и Мх	средне-арифметический	нулевое	слабое	отчетливое	Ми и Мх	средне-арифметическое
Больные с благоприятным течением	23	4 17,4%	8	11	от 2 до 6	4,0	9 39%	3	11	от 1,3 до 4	2,37
Больные с неблагоприятным течением	21	4 19,5%	8	11	от 1 до 6	3,5	8 33%	3	10	от 1,3 до 4	2,33

уменьшился в фазе подготовки, наряду с увеличением средней амплитуды прироста. У больных с неблагоприятным течением заметной динамики ЭМГ в фазах покоя и подготовки по сравнению с долечебным периодом не произошло. В то же время таблица 5 показывает, что динамика сердечного и дыхательного ритмов после лечения оказалась весьма заметной в обеих группах и заключалась в значительном снижении интенсивности сердечных и дыхательных реакций на подготовительный сигнал по сравнению с долечебным периодом, вследствие чего цифры максимальной и средней амплитуд для обоих показателей оказались теперь уже ниже контрольных. Отчетливо изменился и характер этих изменений. Преобладающими стали реакции типа урежения выраженного больше для сердечного ритма у больных с благоприятным течением, и примерно в одинаковой степени для обоих показателей у больных с неблагоприятным течением.

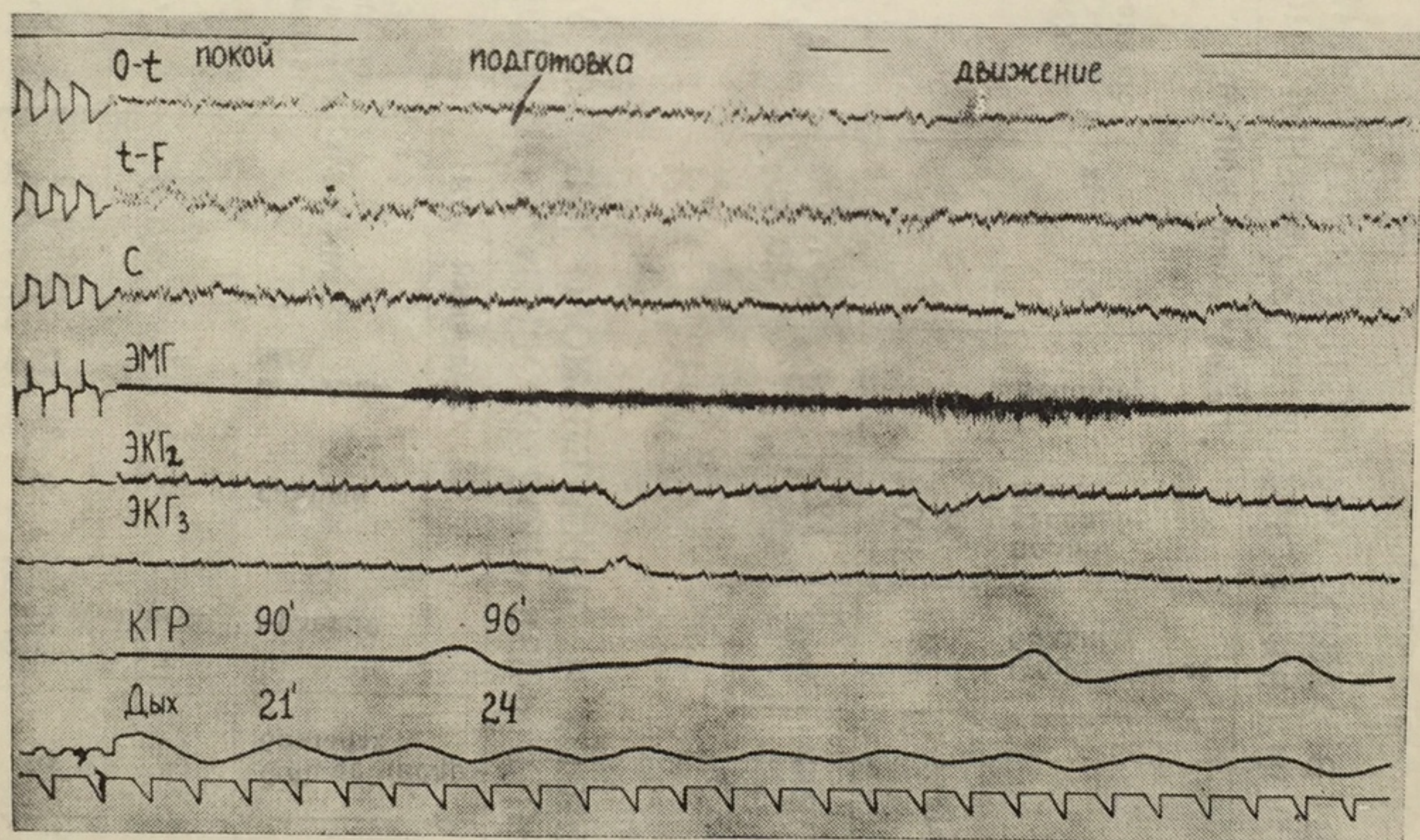


Рис. 1. Ф-н — здоровый испытуемый.

Обозначения: сверху вниз 1, 2, 3 — ЭЭГ, 4 — ЭМГ, 5 — КГР, 6, 7 — ЭКГ, 8 — дыхание.

Отчетливые изменения ЭМГ и других показателей в фазе подготовки к движению.

В группе с благоприятным течением отмечалось дальнейшее ослабление КГР в результате лечения, у больных с неблагоприятным течением заметных изменений КГР по сравнению с долечебным периодом не было обнаружено.

Следует отметить также, что у больных обеих групп возросло число положительных реакций ЭЭГ на подготовительный сигнал, которые после лечения наблюдались примерно у половины всех больных.

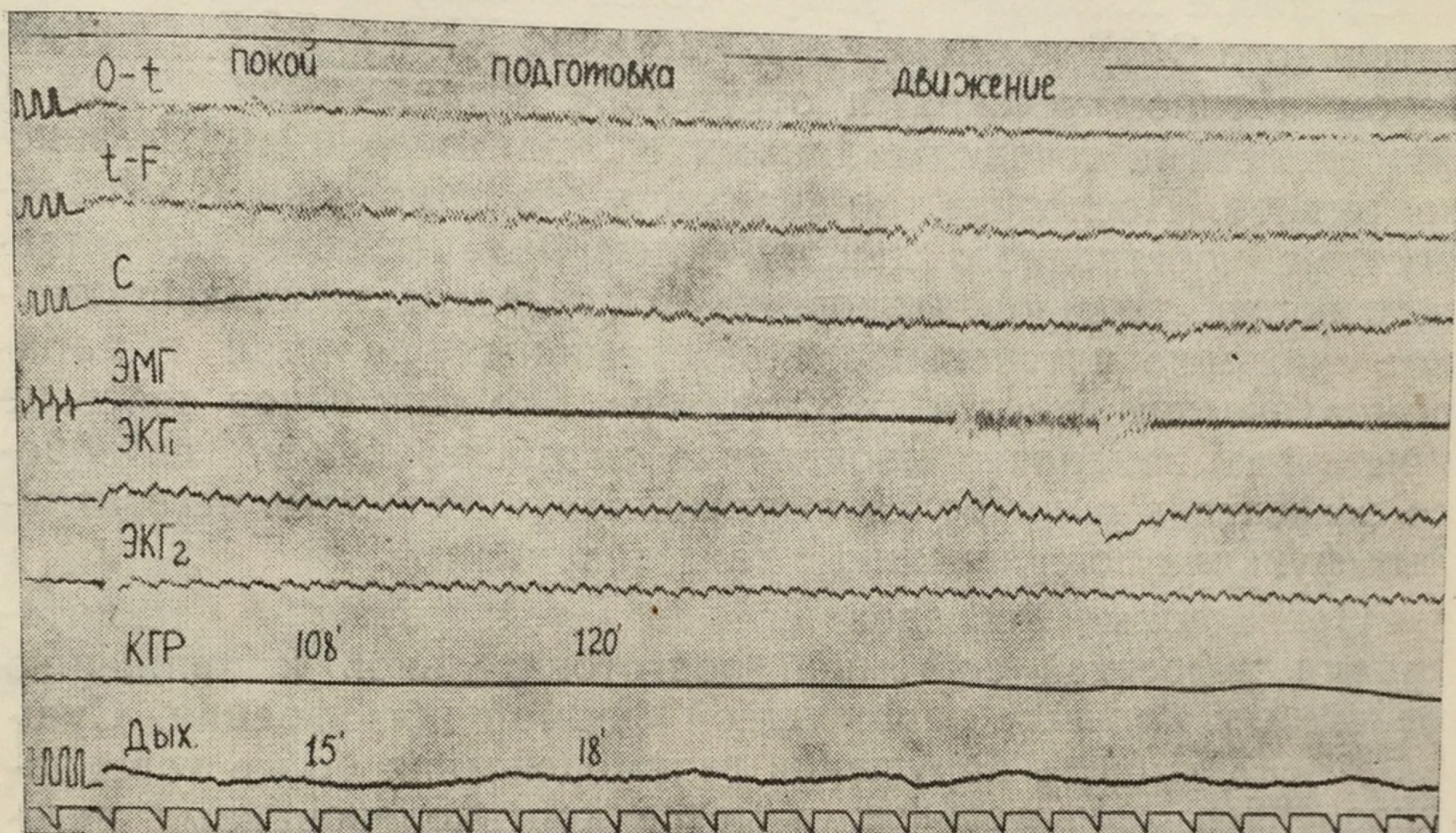


Рис. 2. А-ва — параноидная форма шизофрении.

Обозначения те же.
Отсутствуют изменения ЭМГ, КГР, ЭЭГ; выражен сердечный и дыхательный компоненты.

Итак, анализ результатов показывает, что нарушения в фазах покоя и самого движения не являлись типичными для больных параноидной формой шизофрении, поскольку они наблюдались в относительно стойком виде лишь у незначительной части больных с глубоким шизофреническим дефектом. Более типичными следует считать нарушения в фазе подготовки к движению. Они заключались в ослаблении ЭМГ компонента, а также реакций ЭЭГ и кожно-гальванической (которую считают безусловно подкорковым компонентом любой произвольно-двигательной реакции) и, наоборот, в усилении более автоматизированных вегетативных реакций сердечного и дыхательного ритмов с выраженной лабильностью самого типа изменений.

Анализ результатов исследования подготовительной фазы в связи с характером течения и динамикой лечения, позволил выявить:

1) до лечения — прямую связь между степенью нарушений и тяжестью заболевания для двигательного ЭМГ и КГР,

а также ЭЭГ компонентов и обратную для вегетативного сердечного и дыхательного компонента, который оказался более усиленным у больных с благоприятным ремиттирующим течением;

2) после лечения — прямую связь между динамикой двигательного ЭМГ компонента и частично КГР и ЭЭГ с характером и типом течения и отсутствие выраженной связи с особенностями течения в динамике сердечного и дыхательного ритмов. Последнее, по-видимому, связано уже с особенностями собственного действия лечебных препаратов, главным образом нейролептиков, о чем свидетельствует выраженное снижение интенсивности вегетативных реакций и парасимпатический сдвиг в их характере. Это тормозное действие препарата замедляет проявление нормализующего лечебного эффекта в силу более выраженной инертности вегетативных функций по сравнению с двигательными.

Проведенные исследования свидетельствуют о дезинтеграции целостной системной подготовительной к движению реакции у больных параноидной формой шизофрении. Сущность ее состоит в нарушении взаимодействия более кортиколизированных двигательных и менее кортиколизированных вегетативных функций в результате ослабления регулирующего влияния высших отделов головного мозга и возникновения выраженных колебаний вегетативных реакций с нарушением нормального баланса адренэргических и холинэргических воздействий в их регуляции.

Вышеизложенное позволяет прийти к выводу, что полиграфическое исследование двигательных и висцеральных функций в фазе предшествующей произвольному двигательному акту способствует выявлению тонких нарушений во взаимодействии этих функций. Данный методический прием, почти не использованный в психиатрической практике, особенно оправдан при изучении тех форм нервно-психических нарушений, которые не сопровождаются явными двигательными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

- Могендович М. Р. — О взаимоотношениях моторно-висцеральных и висцеромоторных рефлексов. Пермь, 1963, 7.
Бельтюков В. И., Могендович М. Р. — О моторно-висцеральных взаимоотношениях в эмоциональных реакциях. Труды X съезда физиологов. Ереван, 1964, т. II, в. 1, 93.

Ю. Б. Нуллер, Тиркельтауб Ю. А.— Динамическое, клинко-патофизиологическое исследование двигательных функций у больных кататонической формой шизофрении. В кн.: Сомато-биологические основы психозов. М., 1962.

Семенов С. Ф.— Шизофрения (проблемы клиники и патофизиологии). Киев, 1961.

Старицын А. С.— О взаимодействии локомоторных и висцеральных систем при шизофрении. Труды Пермского медицинского института, 1963, 52, 325.

Study of the interaction between the motoric and visceral functions in schizophrenic patients by means of the poligraphy

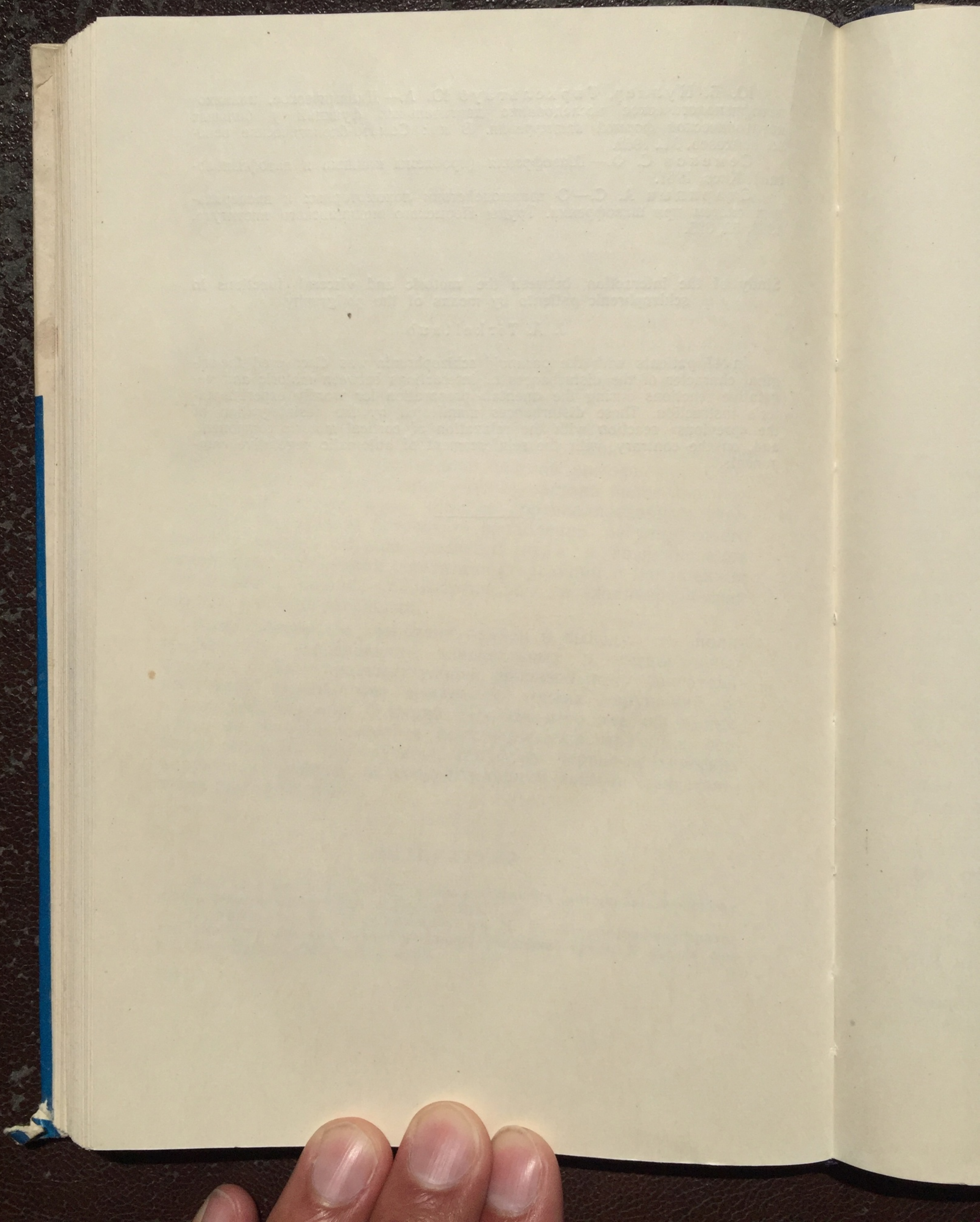
J. A. Tirkeltaub

In 47 patients with the paranoid schizophrenia was discovered the original character of the disturbances of interactions between motoric and vegetative reactions during the «mental» preparation for wordly experimenter's instruction. These disturbances manifested by the desintegration of the «previous» reaction with the relaxation of cortical motoric component, and, on the contrary, with the reinforcement of automatic vegetative components.

ВВЕДЕНИЕ
ОБЩЕЕ СООБЩЕНИЕ
ОБЩЕЕ СООБЩЕНИЕ
ОБЩЕЕ СООБЩЕНИЕ
ОБЩЕЕ СООБЩЕНИЕ
ОБЩЕЕ СООБЩЕНИЕ

ЧЕТВЕРТЫЙ РАЗДЕЛ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ
В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ
КЛИНИКЕ



О СПОСОБАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИГЕНОВ МОЗГА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

В. С. ГЛЕБОВ, Н. Н. ПОПОВА
(Москва)

Задачей настоящего исследования являлось изучение чувствительности различных модификаций постановки опытов связывания комплемента на холоду для выяснения оптимальных условий выявления антигенов мозга в крови нервно-психических больных. Сыворотку крови этих больных исследовали в опытах связывания комплемента на холоду в присутствии иммунных кроличьих сывороток, полученных на суспензию или водно-солевой экстракт из мозговой ткани здорового человека, погибшего от случайной причины. Как правило, титр антител к мозгу в указанных сыворотках колебался в пределах 1:160—1:320. По иммунологической характеристике антисыворотки были неравнозначны. Одни из них отличались высокой специфичностью по отношению к мозгу человека и не содержали антител к печени гомологичного вида. Другие, помимо антител к мозгу человека, содержали и антитела по отношению к печени. Такие сыворотки были абсорбированы тканью гомологичной печени.

Всего обследовано 48 больных (31 больной шизофренией и 17 больных органическим поражением центральной нервной системы). Все сыворотки больных были одновременно исследованы двумя или тремя способами, описанными ниже.

В первой серии опытов исследуемую сыворотку больного в стандартном разведении 1:5 или 1:2 (0,2 мл) соединяли с 0,2 мл иммунной сыворотки в разведении 1:20, 1:40, 1:80, 1:160. Дальнейшее ведение опытов не отличалось от общепринятого. Типовой протокол первой серии опытов приведен в таблице 1.

Таблица 1

Разведения иммунной сыворотки на мозг человека	Сыворотка больного № 1:5	Контроль им- мунной сыво- ротки на мозг человека
1:20	++	—
1:40	—	—
1:80	—	—
1:160	—	—
Контроль сыворотки больного	—	

Таким способом была обследована сыворотка крови 21 больного. Положительная реакция отмечена в пяти случаях. Низкий процент положительных реакций свидетельствует о том, что условия постановки опытов не обеспечивали выявления мозговых антигенов в тех случаях, где их титр был невысоким.

Учитывая то обстоятельство, что для определения малых доз антигена, особенно при изучении смеси антигенов, широко применяется метод серийного разведения антигена и антител, мы перешли к другой серии опытов. В этих опытах к 0,2 мл сыворотки больного в разведении 1:2, 1:4, 1:8 и 1:16 добавляли 0,2 мл иммунной сыворотки в разведении 1:20, 1:40, 1:80. В дальнейшем ведение реакции не отличалось от общепринятого. Типовой протокол второй серии опытов приведен в таблице 2.

Таблица 2

Разведения сыворотки больного №	Иммунная сыворотка на мозг человека			Контроль сыворотки больного
	1:20	1:40	1:80	
1:2	++	+	—	—
1:4	+(+)	±	—	—
1:8	±	—	—	—
1:16	—	—	—	—
Контроль иммунной сыворотки	—	—	—	

Этим способом была обследована сыворотка крови 36 человек. Положительные реакции отмечены в 17 случаях. Как видно чувствительность реакции значительно повысилась. Можно думать, что при такой постановке опытов удастся подобрать оптимальные условия для связывания комплемента в присутствии антигенов мозга в сыворотке больного и противомозговых антител в иммунной сыворотке. Однако, помимо технического усложнения, эта модификация опытов требует большого количества исследуемого материала, что не всегда доступно, особенно при исследовании спинно-мозговой жидкости. Поэтому мы перешли к третьей серии опытов, в которой соединяли сыворотку больного в серийных разведениях 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 (0,2 мл) с 0,2 мл иммунной сыворотки в стандартном разведении. За стандартное принимали такое разведение иммунной сыворотки, в котором при соединении с водно-солевым экстрактом из мозга человека наблюдалась полная задержка гемолиза и в котором не содержалось антител к другим органам гомологичного вида. Обычно это разведение было 1:20 или 1:40. В остальном ведение реакции не отличалось от обычного. Типовой протокол третьей серии опытов представлен в таблице 3.

Т а б л и ц а 3

Разведения сыворотки больного „X“	Иммунная сыворотка на мозг человека 1 : 20	Контроль сыворотки больного
1 : 2	+++	—
1 : 4	+	—
1 : 8	—	—
1 : 16	—	—
Контроль иммунной сыворотки	—	

Чувствительность реакции в третьей серии опытов практически соответствовала чувствительности реакции второй серии. В таблице 4 приведены результаты параллельного ис-

следования сыворотки крови 10 больных на содержание антигенов мозга, проведенные тремя изученными способами.

Таблица 4

№№	Опыт из первой серии	Опыт из второй серии	Опыт из третьей серии
1	—	—	—
2	—	+	+
3	—	—	—
4	—	+	—
5	—	+	+
6	—	+	+
7	+	+	+
8	—	—	—
9	—	+	+
10	—	—	—

Как видно из таблицы, чувствительность реакции во второй и третьей сериях опытов намного выше, чем в первой. Различия же чувствительности реакции во второй и третьей серии незначительны.

Таким образом, модификация реакции связывания компонента для выявления в крови антигенов мозга в третьей серии опытов оказалась достаточно чувствительной и, одновременно, требующей сравнительно немного исследуемого материала. В дальнейшем мы пользовались именно этой модификацией. Исследование антигенов мозга в сыворотке крови 248 больных шизофренией и 72 больных органическим поражением мозга показало, что с помощью этого метода антигены мозга в крови указанных больных удается выявить в 40% случаев, в то время как процент положительных реакций в контрольной группе доноров и соматически больных (250 человек) не превышает 4%, что убедительно свидетельствует о специфичности реакции. Такой метод может быть рекомендован для определения антигенов мозга в крови и

ликворе нервно-психически больных. Однако, в случаях сомнительных реакций целесообразна проверка результатов исследований с помощью модификации второй серии опытов.

About methods of indication of the cerebral organospecific antigens in the psychoneurological patients blood serum

V. S. Glebov, N. N. Popova

It was provided the study of sensitivity of different modifications of complement fixation test on cold for the purpose of clearing up optimal conditions of revealing the cerebral antigens in the psycho-neurological patients' blood. In first series of experiments were combined the studying serum with the immunic serum in serial dilutions. In the second series were taken serial dilutions of immunic and patients' serum for experiment. In the third series were combined the patient's serum in serial distributions with immunic serum in standard dilution. The sensitiveness of reactions in 2-d and 3-d modifications was the highest, i. e. these modifications were the most suitable for the exposure of cerebral antigens in blood.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА И РЕАКЦИИ ПАССИВНОЙ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ КАК МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИМ АНТИГЕНАМ МОЗГА

Н. Н. ПОПОВА, В. С. ГЛЕБОВ
(Москва)

Начиная с ранних работ (Георги, Фишер, 1927; Закс и Штейнер, 1934) и до последнего времени (Н. И. Кузнецова, 1967; С. Г. Кушнер, 1967, В. С. Глебов, 1968) большинство исследований противомозговых антител в сыворотке крови нервно-психически больных проводится методом связывания комплемента. Использование этого метода дает возможность выявить аутоантитела по отношению к мозгу в 25—40% случаев. Вместе с тем, для обнаружения противомозговых антител применяются преципитирующие и агглютинирующие пробы (Фессел, 1962; Л. А. Стукалова, 1968). Сравнительное изучение этих методов свидетельствует об их различной чувствительности и о большей адекватности реакции связывания комплемента для выявления антител к мозгу в крови нервно-психически больных (Фессел, 1962; Н. И. Кузнецова, Н. Н. Попова, 1965).

Задачей настоящей работы являлось сравнительное изучение метода связывания комплемента на холоду (РСК) и реакции пассивной гемагглютинации таннизированных эритроцитов по Бойдену (РПГ) для исследования органоспецифических антигенов водно-солевых экстрактов из мозга и антител по отношению к ним в сыворотке крови нервно-психически больных.

Исследования проводили с 20% водно-солевыми экстрактами из мозговой ткани, приготовленными по методу трое-

кратного замораживания и оттаивания с одновременным растиранием. Полученный гомогенат центрифугировали при 8000 об/мин в течение 40 минут. Надосадочную жидкость использовали в качестве антигена. Определение количества белка в экстрактах производили по методу Лоури и др. (1951).

Реакцию связывания комплемента на холоду ставили в объеме 1 мл. Для этого к 0,2 мл исследуемой сыворотки в серийных разведениях добавляли 0,2 мл мозговых экстрактов с содержанием белка 0,332 мг/мл и 0,2 мл комплемента, взятого из расчета его рабочей дозы. В качестве рабочей дозы комплемента принимали 170% его титра, определенного в опыте теплового связывания. Связывание комплемента проходило при $+4^{\circ}$ в течение 18—20 часов. После этого добавляли по 0,4 мл гемолитической системы, с которой проводили титрование комплемента. Смесь инкубировали в термостате при $+37^{\circ}$. Учет опыта производили по четырехплюсовой системе по наступлению гемолиза в контролях, как правило, через 45—50 минут после добавления гемолитической системы. Так как было отмечено, что в ряде случаев физиологический раствор обладает различным рН, в качестве разводящей среды использовали фосфатный буфер с показателями рН 7,4—7,6, приготовленный на физиологическом растворе.

Реакцию пассивной гемагглютинации (РПГ) выполняли с эритроцитами кролика. Троекратно отмытые кроличьи эритроциты в виде 4% взвеси в фосфатном буфере (рН—7,4) соединяли с равным объемом таннина в разведении 1 : 30 000. Через 30 минут инкубации при комнатной температуре эритроциты троекратно отмывали в таком же буфере и вновь взвешивали в фосфатном буфере с показателем рН 6,4. Таннизированные эритроциты нагружали двойным объемом мозговых экстрактов с содержанием белка 0,166 мг/мл при температуре $+4^{\circ}$. Для разведения антигенов использовали фосфатный буфер (рН—6,4). От избытка антигена освобождались троекратным отмыванием эритроцитов буфером с показателем рН—7,4, содержащим 1% нормальной инактивированной кроличьей сыворотки. Эта среда использовалась для взвешивания отмытых эритроцитов и разведения сыворотки. Исследуемые сыворотки предварительно абсорбировали нормальными кроличьими эритроцитами. Опыт ставили капельным методом. К двум каплям сыворотки в серийных разведениях добавляли одну каплю 1,5% взвеси нагруженных ан-

тигеном эритроцитов. Пробирки оставляли на 18 часов при +4°. Учет реакции проводили по конфигурации осадка с помощью ручной лупы. Различные степени агглютинации эритроцитов обозначали как ++++, ++, +; едва заметную агглютинацию ± и полное отсутствие агглютинации —.

На первом этапе работы было проведено сравнительное исследование в РСК и РПГ водно-солевых экстрактов из мозговой ткани, применяемых для выявления противомозговых антител в сыворотке крови нервно-психически больных. Эти исследования проводили с иммунными кроличьими сыворотками, полученными на нативные водно-солевые экстракты из мозговой ткани человека. Для опытов РСК сыворотки предварительно абсорбировали тканью гомологичной печени, а для опытов РПГ — ингибировали водно-солевым экстрактом из ткани печени гомологичного вида. С помощью этих сывороток изучали активность нативных экстрактов из мозга человека и тех же экстрактов, обработанных этиловым эфиром, хлороформом, четыреххлористым углеродом, а также кипячением в течение 30 минут (подробно способы обработки мозговых экстрактов указанными средствами описаны Н. Н. Поповой — 1965). Результаты исследований приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ВОДНО-СОЛЕВЫХ ЭКСТРАКТОВ
ИЗ МОЗГОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА В ОПЫТАХ РСК

Иммунная сыворотка против мозга человека	Разведения иммунной сыворотки	Водно-солевые экстракты из ткани человека					
		мозга					печени
		нативный	гретый 100°	обработанные			
эфиром	хлороформом			Ccl ₄			
11	1:40	++++	—	—	—	—	—
	1:80	++++	—	—	—	—	—
	1:160	++++	—	—	—	—	—
	1:320	—	—	—	—	—	—
10	1:20	++++	—	—	—	—	—
	1:40	+++	—	—	—	—	—
	1:80	++/+ /	—	—	—	—	—
	1:160	—	—	—	—	—	—

Таблица 2

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ВОДНО-СОЛЕВЫХ ЭКСТРАКТОВ
ИЗ МОЗГОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА В ОПЫТАХ РПГ

Иммунная сыворотка против мозга человека	Разведения иммунной сыворотки	Водно-солевые экстракты из ткани человека					печени
		мозга					
		нативный	гретый 100°	обработанные			
				эфиром	хлоро- формом	Ccl ₄	
11	1:20	++	+	++	++	++	—
	1:40	++	—	++	++	++	—
	1:80	++	—	++	++	++	—
	1:160	++	—	++	++	++	—
	1:320	+	—	+	+	+	—
	1:640	+	—	+	+	+	—
10	1:20	++	+	++	++	++	—
	1:40	++	—	++	++	++	—
	1:80	++	—	++	++	++	—
	1:160	+	—	+	+	+	—
	1:320	—	—	—	—	—	—
	1:640	—	—	—	—	—	—

Как видно из таблицы 1, иммунные сыворотки против мозга человека взаимодействуют в РСК только с нативными экстрактами из мозговой ткани и не вступают в реакцию с экстрактами, подвергшимися кипячению или обработке органическими растворителями.

Иные результаты получены при исследовании водно-солевых экстрактов из мозга в опытах РПГ. Из таблицы 2 следует, что в этих опытах экстракты, обработанные органическими растворителями, обладают примерно одинаковой активностью с нативными и только кипяченые экстракты из мозга не взаимодействуют с противомозговыми иммунными сыворотками. Таким образом результаты исследования иммунологической активности водно-солевых экстрактов из мозга в опытах РСК и РПГ оказались неравнозначными.

Представляло интерес сравнить разрешающую способность этих методов для выявления противомозговых антител в сыворотке крови нервно-психически больных. Для этой цели была исследована сыворотка крови 35 больных шизофренией. Связывание комплемента в присутствии водно-со-

левых экстрактов из мозга было отмечено в 14 случаях, в то время как положительный результат при исследовании методом пассивной гемагглютинации наблюдался только в одном случае.

Полученные данные свидетельствуют о том, что оба изучавшихся метода пригодны для исследования структуры специфических антигенов мозга, так как антигены, выявляемые этими методами, присутствуют в мозговой ткани и не содержатся в тканях контрольных органов.

Чувствительность методов РСК и РПГ оказалась достаточно высокой при исследовании мозговых экстрактов с помощью противомозговых антител иммунных сывороток. При этом в опытах пассивной гемагглютинации мы наблюдали положительную реакцию нативных экстрактов из мозга с более высокими разведениями иммунных сывороток, чем в опытах связывания комплемента. Однако органоспецифические антигены мозга, открываемые с помощью РСК и РПГ не идентичны. Это вытекает из результатов исследования водно-солевых экстрактов, обработанных этиловым эфиром, хлороформом, четыреххлористым углеродом, с иммунными сыворотками, полученными на нативные водно-солевые экстракты из мозга. Экстракты, подвергшиеся действию этой группы органических растворителей, перестают взаимодействовать с иммунными сыворотками в РСК, но остаются активными в опытах пассивной гемагглютинации. Только кипячение экстрактов вызывает более глубокие изменения и они утрачивают активность в опытах РПГ.

Не вызывает сомнений, что органоспецифические антигены мозга, переходящие в водно-солевой раствор, относятся к веществам белковой природы, так как они полностью утрачивают активность при прогревании ($+100^{\circ}$). В то же время они не могут быть отнесены к веществам чисто белкового происхождения, что видно из результатов сравнительного изучения нативных водно-солевых экстрактов из мозговой ткани и экстрактов, обработанных органическими растворителями, в опытах РСК и РПГ. Эти данные свидетельствуют о сложности биохимической структуры органоспецифических антигенов мозга, которые, по всей вероятности, представлены белково-липидными комплексами.

Можно было бы думать, что действие органических растворителей вызывает денатурацию специфического антигена мозга, но этим нельзя объяснить сохранение активности измененных антигенов в РПГ. Скорее всего здесь имеет место

разрыв белково-липидных связей в молекуле липопротеида (или протеолипида). Изменение молекулярной структуры специфических антигенов мозга в результате экстракции липидной части молекулы органическими растворителями не меняет активности антигенов в реакции агглютинации таннизированных эритроцитов, но препятствует возможности выявления этих антигенов в РСК. Очевидно при исследовании органоспецифических антигенов мозга в РСК определяющим является сохранение величины молекулы или сохранение активности ее липидной части. Приведенные данные свидетельствуют, что РСК и РПГ открывают биохимически различные компоненты органоспецифических антигенов мозга. Противомозговые антитела, выявляемые реакцией пассивной гемагглютинации, направлены к белковой части молекулы антигена, а в комплементсвязывающей пробе — к целой молекуле или к ее липидной части. Понятно, что для окончательного решения этого вопроса необходимы специальные иммуно-биохимические исследования, но полученные нами данные позволяют высказать эти предположения, в определенной мере объясняющие различие результатов исследования противомозговых антител в сыворотках нервно-психически больных с помощью РСК и РПГ. Редкое обнаружение антител к мозгу в крови нервно-психически больных в опытах пассивной гемагглютинации не связано с низкой чувствительностью этого метода, так как, по нашим данным, при исследовании водно-солевых экстрактов из мозга с противомозговыми иммунными сыворотками чувствительность РПГ выше, чем РСК. Очевидно противомозговые аутоантитела в организме нервно-психически больных направлены к тем биохимическим структурам органоспецифических антигенов мозга, которые выявляются преимущественно в РСК. Этим и объясняется большая адекватность реакции связывания комплемента в случае исследования антител к мозгу в крови больных нервными и психическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

- Глебов В. С., Попова Н. Н.—В сб.: Соматобиологические основы психозов. М., 1968, 23.
Кузнецова Н. И.—В сб.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, 84.
Кузнецова Н. И., Попова Н. Н.—Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1965, т. 3, в. 1, 332.
Кушнер С. Г.—В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и судебно-психиатрической оценки психических заболеваний. М., 1967, 55.

Попова Н. Н.—Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1965, 9, 80.

Стукалова Л. А.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 132.

Fessel W.—Arch. Gener. Psych., 1962, 6, 4, 320.

Georgi F., Fischer O.—Klin. Wochenschr., 1927, 6, 43.

Lowry O., Rosenbourn N., Farr A., Randall R.—J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.

Sachs H. u Steiner G.—Klin. Wochenschr., 1934, 13, 1714.

Comparative study of reaction of complement connecting and reaction of passive haemagglutination as a method of revealing of antibodies to the organospecific antigens of the brain

N. N. Popova, V. S. Glebov

In was taken the comparative study of methods of complement — bounding at a cold (RCC) and the reaction of passive haemagglutination of tannization erythrocytes by Boyden (RPH) for the investigation of organospecific cerebral antigenes in water-salt extracts, and antibodies with respect to these antigenes in serum of neuro-psychiatric patients. It was provided the fitting of both methods for investigation of structure of cerebral antigenes, but they discovered different biochemical components of lipoproteins bound with the biological activity of specific cerebral antigenes, probably. The antibodies exposing by RPH turned to protein part of molecule, whereas the antibodies exposing by RCC turned to the whole molecule or to its lipid part.

ОБ АНТИГЕННОЙ ОБЩНОСТИ МЕЖДУ МОЗГОМ И СПЕРМАТОЗОИ- ДАМИ

Р. ПОПИВАНОВ, В. Х. ВЫЛЧАНОВ
(София)

Учитывая предшествующие исследования антигенных свойств сперматозоидов человека (Р. Попиванов и В. Х. Вылчанов, 1962, 1963, 1965; В. Х. Вылчанов и Р. Попиванов, 1967; Г. П. Трибулев с соавторами, 1965) мы обратили внимание на вопрос о содержании в сперматозоидах человека антигенов, характерных для различных органов и, в частности, для мозга. Исследования конкретного характера по этому вопросу нам неизвестны; близкое отношение к нему имеют результаты Люис (1934, 1941), который, делая перекрестные реакции между противомозговыми и противояичковыми сыворотками и соответствующими им антигенами, устанавливает подчеркнутую антигенную близость между мозгом и половыми гормонами.

Как показывают проведенные до сих пор исследования, с иммунологической точки зрения сперматозоиды человека представляют собой сложную антигенную мозаику: в них содержатся видоспецифические, органоспецифические и группоспецифические антигены. Экспериментальные данные указывают на два вида органных антигенов в сперматозоидах человека: собственные, которые более правильно называть клеточно-специфическими и которые, возможно, вызывают образование аутоантител (Вильсон, 1954; Рюмка, 1967; и др.), и приобретенные органные антигены, адсорбирующиеся семенной плазмой, и т. д. (Вейл, 1960, 1962). Некоторые более новые исследования указывают, однако, на неполноту этого представления об органных антигенах в сперматозоидах человека.

В 1964 г. один из нас (Р. П., 50 лет, с группой крови $O\alpha\beta$,

MS⁻, CcDEe, Cw⁻, K⁻) был иммунизирован промытыми сперматозоидами, взятыми у двадцатилетнего донора, принадлежащего к группе A β Rh⁺. Были сделаны подкожно шесть впрыскиваний по $7-12 \times 10^7$ живых сперматозоидов, с интервалом в семь дней. Интересным в этом случае было то, что в результате иммунизации на девятый день после последнего впрыскивания в сыворотке иммунизированного были установлены комплементосвязывающие антитела не только по отношению к сперматозоидам человека и к семенной плазме группы A и B (титр 1:128 — 1:512), но и по отношению к солевым вытяжкам из мозга человека и щитовидной железы (1:128 — 1:256), легких и почек (1:128), печени и селезенки (1:64) и сердца (1:32). Спустя две недели РСК сыворотки этого же лица дала отрицательный результат. Одновременные исследования показали, что эта же изоиммунная человеческая сыворотка связывает (в РСК) и солевые вытяжки из соответствующих органов кролика при почти тех же титрах (более подробно см. Р. Попиванов и В. Вылчанов, 1965).

Результаты аналогичных исследований, проведенных в условиях гетероиммунизации (введение кроликам A-сперматозоидов человека), в общих чертах совпадают с указанными выше результатами. Титр кроличьей противо-A-человеческой-сперматозоидной сыворотки следующий: в отношении A и B человеческих сперматозоидов 1:512 — 1:1024; по отношению к A и B семенной плазмы — 1:64 — 1:128; по отношению к яичкам, мозгу и щитовидной железе — 1:32; по отношению к почкам, легким, селезенке и печени от 1:4 до 1:16 (В. Вылчанов и Р. Попиванов, 1967).

Эти результаты указывают на то, что в условиях изоиммунизации и гетероиммунизации в сперматозоидах человека были обнаружены антигены, специфические для мозга и некоторых других органов, причем органная специфичность этих антигенов выходит за границы биологического вида. Однако, все еще неясно являются ли они общим (и) антигеном (ами) для всех исследуемых органов, или эти антигены специфичны только для данного органа (например, для мозга, щитовидной железы и т. д.). Хотя весьма трудно определить природу исследуемого антигена, не трудно сказать, каким он не может быть: этот антиген не может быть видо-специфическим, так как по отношению к нему обнаруживают изоантитела; его нельзя отнести к системе ABO, так как его обнаруживают (при РСК) в вытяжках из органов кроликов.

Указанная антигенная общность между мозгом и сперматозоидами могла бы иметь значение в патогенезе церебропатологии, так как совершенно естественно допустить, что появившиеся при определенных условиях противомозговые и антисперматозоидные антитела могут реагировать одновременно с мозговыми клетками и со сперматозоидами. Быть может, принимая такую альтернативу, можно было бы выяснить и смысл результатов аллергологических исследований Ойкавы (1959), которые тоже говорят об антигенной близости между сперматозоидами и мозгом. Приготовив иммунную кроличью сыворотку против сперматозоидов лиц, больных шизофренией, автор использовал ее в разведении 1:200 в диагностических кожно-аллергических тестах у больных шизофренией и получил следующие результаты: через 8 часов после применения противосыворотки диаметр зоны реактивной гиперемии составляет 9,9 мм у больных шизофренией; 8,5 мм — у больных маниакально-депрессивным психозом; 8,3 мм — при «общем парезе»; 8,0 мм — при эпилепсии; 7,3 мм — при токсических психозах; 6,0 мм — при психоневрозах; 5,2 мм — у здоровых. Применение противосыворотки против дезоксирибонуклеотидов сперматозоидов больных шизофренией дало вполне аналогичные результаты — при соответственно меньшей реактивной зоне. Если учесть факт, что при шизофрении и при других перечисленных заболеваниях были обнаружены (с помощью различных тестов) противомозговые антитела (Н. И. Кузнецова, С. Ф. Семенов, 1961; К. Н. Назаров, 1961; В. Вылчанов, Хаджиева, 1964; Хит и Крупп, 1967; А. П. Чуприков, 1966; и др.) — можно было бы допустить, что анти-«шизофрено»-сперматозоидная иммунная сыворотка в описанном случае дает типичную реакцию в условиях алергизированного мозговыми антигенными компонентами организма, т. е. реакцию, являющуюся результатом антигенной общности между мозгом и сперматозоидами.

Современное развитие цитоиммунологии и иммунохимии открывает перспективы для дальнейшего выяснения этого интересного вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

- Вылчанов В. Х., Попиванов Р. П. — Международный симпозиум по иммунологии сперматозоидов и оплодотворения, Варна, 1967, 14.
Кузнецова Н. И., Попова Н. Н. — Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1962, 7, 62.
Кузнецова Н. И., Семенов С. Ф. — Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1961, 61, 61, 869.

Назаров К. Н.— В кн.: Вопросы клиники, патологии и иммунологии шизофрении. Москва, 1961, 193.

Попиванов Р., Вылчанов В. Х.— Известия Микробиологического института БАН, 1962, 13, 81.

Попиванов Р., Вылчанов В. Х.— Известия Микробиологического института БАН, 1963, 14, 175.

Попиванов Р. П., Вылчанов В. Х.— Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1965, 2, 110.

Трибулев Г. П., Подоплелов И. И., Попиванов Р. П., Вылчанов В. Х.— Экспериментальная медицина и морфология (София), 1965, 3, 157.

Чуприков А. П.— Сравнительное изучение клинических и нейроаллергических проявлений у больных шизофренией. Диссертация. Москва, 1966.

Heath R. G. a. Krupp I. M.— Arch. Gen. Psychiat., 1967, 16, 1.

Lewis I. H.— J. Immunol., 1934, 27, 473.

Lewis J. H.— Amer. J. Pathol., 1941, 17, 725.

Oikawa S.— Folia Psychiat. et Neurol. Jap., 1959, 13, 1, 70.

Rümke Ph.— In: Intern. Symposium on Immunology of Spermatozoa Pertilization. Varna, 1967 (Abstracts of Papers), 34.

Vulchanov V. H. a. Hadjieva Y.— Zschr f. Immunitäts — u. Allergieforschung, 1964, 127, 138.

Weil A.— J. Science, 1960, 131, 1040.

Weil A.— J. a. Rodenberg J. M. Proc. Soc. Exptl Biol. a. Med., 1960, 105, 43.

Weil A. J. a. Rodenberg J. M.— Proc. Soc. Exptl Biol. a. Med., 1962, 21, 44.

Wilson L.— Proc. Soc. Exptl Biol. a. Med., 1954, 85, 652.

The antigenic community between the brain and spermathozoids

K. Popivanov, B. X. Vylvhanov

The praesent communication is a revue of literature and personal authors' works in the field of antigenic affinities of cerebral tissue and sexual glands. The authors came to the conclusion about the existence of a special antigen commune both for the brain and for the sexual glands, specifically for spermatozoides. It was suggested the pathogenic role of antispermic antibodies in development of cerebropathy.

ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ

Р. Д. КОГАН
(Москва)

В настоящее время в патогенезе нервно-психических заболеваний большое значение придается аутоиммунным факторам (С. Ф. Семенов, 1961—1968; В. С. Глебов, 1962—1968; А. П. Чуприков, 1963—1968, и др.). На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу об активной патогенетической роли аутоиммунных процессов при шизофрении. Антитела к мозгу находят в 25—40% случаев эпилепсии; установлена зависимость между клиническими проявлениями этого заболевания и характером антител к мозгу (С. Ф. Семенов, 1964; В. А. Торба, 1967; А. П. Чуприков, В. А. Торба, Р. Д. Коган, 1968).

Несмотря на большое количество исследований по данной проблеме, нам не удалось обнаружить работ, посвященных изучению аутоиммунных реакций к мозговой ткани при токсоплазмозной инфекции, которая является одним из этиологических факторов некоторых органических заболеваний головного мозга (Козар, 1954; Тальхаммер, 1956; А. М. Халецкий, 1958; Л. К. Коровицкий, 1966 и др.). Между тем из литературных данных известно, что токсоплазмозная инфекция сопровождается обширными повреждениями головного мозга (Эсбах, 1954; Т. Е. Ивановская, 1962, и др.).

В связи с тем, что деструктивные изменения, имеющие место при шизофрении, эпилепсии и ряде других заболеваний, сопровождаются появлением в кровяном русле мозгового антигена (С. Ф. Семенов, В. С. Глебов, А. П. Чуприков, 1965; В. С. Глебов, 1968), мы вправе ожидать и при токсоплазмозной инфекции появления в крови следов мозговых антигенов, достаточных для индукции образования специфических антител.

Нами обследовано 15 человек (10 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 18 до 40 лет), страдающих нервно-психическими заболеваниями токсоплазмозной этиологии. По диагнозу обследованных больных можно было распределить следующим образом: органическое поражение центральной нервной системы с изменениями личности — 4 человека; олигофрения в стадии дебильности — 1 человек; эпилепсия — 10 человек.

У большинства обследованных с раннего детского возраста отмечалась задержка умственного развития: они поздно начинали говорить, не любили играть со сверстниками, с трудом усваивали школьную программу. В клинической картине больных, наряду с признаками органического поражения центральной нервной системы, отмечалась выраженная астения, головные боли, дисфории, вегетативная неустойчивость, склонность к рецидивам. У больных, страдающих судорожными пароксизмами (10 человек), судорожные припадки отличались полиморфизмом — от развернутых приступов с потерей сознания до эквивалентов припадков в виде кратковременного помрачения сознания.

При проведении внутрикожной аллергической реакции на токсоплазмин у одного больного отмечалась слабо положительная (+ +), у 4 обследованных положительная (+ + +) и у 10 больных — резко положительная реакция (+ + + +). У 10 из 15 больных обнаруживалась положительная реакция связывания комплемента с токсоплазменным антигеном. Характерные для токсоплазмоза внутричерепные кальцификаты обнаруживались у 2 больных. У 2 женщин отмечался неблагоприятный акушерский анамнез: выкидыши, рождение умственно отсталых детей и т. п.

Таким образом, сопоставление лабораторных, клинических и анамнестических данных позволило нам у всех 15 больных диагностировать токсоплазмоз как этиологический фактор нервно-психических заболеваний.

Мозговые антитела исследовались нами методом реакции связывания комплемента (РСК) на «холоду» в модификации Н. И. Кузнецовой и С. Ф. Семенова (1961). В качестве антигенов использовались водно-солевые экстракты ткани мозга человека и крысы (гетерологичный мозг). Антигены выделялись из следующих отделов мозга человека — белое вещество, зрительный бугор, кора двигательной и височной области. Контролем служили антигены из ткани печени человека и крысы.

В результате проведенных исследований отрицательная

реакция выявлялась у 3 человек, слабо положительная реакция — у 6 человек и выраженная положительная реакция — у 6 обследованных. По характеру антигенной направленности сыворотки, дающие выраженную положительную реакцию, распределились следующим образом: к мозгу человека у 3 больных (1 — к зрительному бугру, 1 — к белому веществу, 1 — к коре двигательной доли), к мозгу крысы — у 3 человек.

У 2 больных, наряду с положительными или слабо положительными реакциями к антигенам мозга, обнаруживалась слабо положительная реакция к печени человека. Этот факт, по-видимому, можно объяснить наличием деструктивных изменений в ткани печени при токсоплазмозе и одновременная иммунизация ее антигенами организма больного (Эсбах, 1954; Г. Е. Ивановская, 1962, и др.).

Известно, что одним из показателей активности процесса при токсоплазмозе является реакция связывания компонента с токсоплазменным антигеном (Френкель, 1949; Рот, 1953; Кабелиц, 1960; Д. Н. Засухин с соавторами, 1966, и др.). Исходя из этих представлений, нам казалось интересным сопоставить результаты РСК с антигенами из мозга с результатами РСК с токсоплазменным антигеном.

При обследовании 10 человек, имеющих положительную РСК с токсоплазменным антигеном, выраженная положительная реакция с антигенами из мозга наблюдалась у 4 человек (к мозгу человека у одного больного, к мозгу крысы — у 3 обследованных). У ряда больных в связи с проведением специфической терапии отмечалась динамика обеих указанных реакций. Иллюстрацией может явиться следующая история болезни.

Больная К., 1938 год рождения, кладовщица. Находилась в больнице с 20/IV по 17/V 1967 г.

А н а м н е з. Наследственность не отягощена, родилась в срок, раннее развитие протекало с запозданием. Учеба давалась с большим трудом. Окончила 7 классов. Работала чернорабочей, затем кладовщицей. Была общительной, подвижной, имела много друзей. В возрасте 28 лет у больной начались эпилептические припадки, протекающие с потерей сознания, прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием. Усилились головные боли, появилось головокружение, потемнение в глазах.

Замужем с 19 лет. Имела четыре беременности: первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем;

вторая беременность — окончилась срочными родами, ребенок в 6-месячном возрасте перенес «менингит», после которого он перестал развиваться психически и был помещен в детский дом инвалидов.

Со стороны внутренних органов патологических изменений не отмечается.

Психический статус. Поведение правильное, отмечаются колебания настроения, плаксива, обидчива, фиксирована на болезненных ощущениях. В отделении больших судорожных припадков не наблюдалось: периодически отмечались состояния, сопровождающиеся головокружением и тошнотой. Сон прерывистый с кошмарными сновидениями.

Осмотр окулиста. На глазном дне отмечается ступенчатость границ зрительных нервов с медиальной стороны. Сосуды без патологических изменений.

Внутрикожная аллергическая реакция на токсоплазмин резко положительная (++++). Реакция связывания комплемента (РСК) с токсоплазменным антигеном положительная. После проведения курса специфической антитоксоплазмозной терапии (хлоридин+сульфадимизин) РСК — отрицательная.

На основании лабораторно-клинических и анамнестических данных установлено, что эпилептические симптомы у обследованной больной были обусловлены токсоплазмозом, о чем свидетельствуют положительные иммунологические реакции на токсоплазмоз, переход положительной реакции связывания комплемента с токсоплазменным антигеном в отрицательную после проведения специфической терапии, данные офтальмологического обследования, неблагоприятный акушерский анамнез (выкидыши, рождение умственно отсталого ребенка). По всей вероятности, больная страдала врожденным токсоплазмозом, который до определенного периода протекал латентно.

При проведении РСК с антигенами из ткани мозга и печени обнаружена положительная реакция к зрительному бугру и менее интенсивная — к печени человека. Впоследствии, после проведения специфической терапии, положительная реакция к указанным антигенам, так же как и РСК с токсоплазменным антигеном, перешли в отрицательную. Таким образом, у обследованной больной обострение инфекционного токсоплазмозного процесса сопровождалось появлением положительной реакции к зрительному бугру и ткани печени.

Как показали результаты наших наблюдений, у 4 из 5 больных, имеющих отрицательные серологические реакции на токсоплазмоз, обнаруживались либо выраженные (2 человека), либо слабо положительные реакции с мозговыми антигенами (2 человека).

Последнее наводит на мысль, что деструктивные процессы в мозговой ткани продолжаются и при затухании инфекционного токсоплазмозного процесса, об активности которого свидетельствует положительная реакция связывания компонента с токсоплазменным антигеном. Следовательно, инфекционный процесс в определенных стадиях развития заболевания отходит на второй план, уступая место тем патологическим изменениям в центральной нервной системе, которые обуславливают тот или иной синдром, определяющий клиническую картину заболевания (олигофрения, пароксизмальный синдром, шизофреноподобный синдром и др.).

Данные, полученные при исследовании реакции связывания компонента к мозговым тканям у нервно-психически больных токсоплазмозной этиологии, говорят о том, что в патогенезе этих заболеваний определенную роль играют аутоиммунные процессы, о чем могут свидетельствовать острота психотических проявлений, выраженные вегетативно-сосудистые изменения, частое возникновение рецидивов под влиянием различных факторов внешней среды. Подобные особенности течения характерны также и для многих нервно-психических заболеваний (шизофрения, эпилепсия, сосудистые заболевания), в патогенезе которых, как доказано исследованиями последних лет, значительную роль играют аутоиммунные процессы (С. Ф. Семенов с соавторами, 1961—1968).

В свете полученных данных становится объяснимым положительный эффект от применения десенсибилизирующей терапии при токсоплазмозе. Так, В. С. Андреева (1968), М. А. Былинская, Л. Е. Зубковская, С. В. Мушкин (1968) и ряд других исследователей пришли к выводу, что при психических заболеваниях токсоплазмозного генеза положительные влияние могут оказать не только средства, действующие непосредственно на возбудитель заболевания и повышающие реактивность организма, но и десенсибилизирующая терапия.

Как подчеркивает Л. К. Коровицкий (1966), десенсибилизирующая терапия может оказаться особенно полезной при хронической форме токсоплазмоза, когда обычные терапевтические мероприятия малоэффективны.

Результаты полученных данных показывают важность и перспективность исследований, направленных на изучение аутоиммунных процессов в отношении мозговой ткани при нервно-психических заболеваниях токсоплазмозного генеза. Изучение зависимости титра и характера выявляемых анти-тел от клинических особенностей заболевания должно явиться предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

Андреева В. С.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 90.

Былинская М. А., Зубковская Л. Е., Мушкин С. В.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний М., 1968, 124.

Глебов В. С.—Динамика процессуальных стадий и специфическая активность сыворотки крови больных шизофренией. Докторская диссертация, М., 1968.

Засухин Д. Н. (ред).—Диагностика токсоплазмоза. М., 1966.

Ивановская Т. Е.—В кн.: Проблемы токсоплазмоза. М., 1962, 79—98.

Коровицкий Л. К.—В кн.: Токсоплазмоз. Киев, 1966, 83.

Семенов С. Ф.—В кн.: Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении. М., 1962, 128.

Семенов С. Ф., Глебов В. С., Чуприков А. П.—В кн.: Вопросы социальной и клинической психоневрологии, т. 12, М., 1965, 296.

Торба В. А.—В кн.: Актуальные проблемы эпилепсии. М., 1967, 199.

Халецкий А. М.—Тезисы докладов на научной конференции Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея АМН СССР. М., 1958, 18.

Чуприков А. П.—Сравнительное изучение клинических и нейроаллергических проявлений у больных шизофренией. Кандидатская диссертация, М., 1966.

Frenkel J. K.—JAMA, 1949, 4, 369.

Essbach H.—In: G. Wildfur «Toxoplasmosis». Jena, 1954, 79.

Kabelitz H.-J.—Zschr. Tropen Med. Parasitol., 1960, 3, 287.

Kozar L.—В кн.: Токсоплазмоз. Сборник переводов работ иностранных авторов, М., 1956, 21.

Roth W.—Schweiz. med. Wschr., 1953, 32, 731.

Thalhammer O.—Zschr. Immunforsch. exper. Therapie, 1956, 5, 361.

The study of antibodies to antigens of brain in cerebral toxoplasmosis

R. D. Kogan

The study of the antibodies to cerebral antigens by patients suffering from psycho-neurological diseases of toxoplasmic etiology revealed the positive and slightpositive reactions to antigens from homological and he-

terological brains by 12 from 15 examined patients. Obtained data showed that autoimmune processes played a part in pathogenesis of psycho-neurological diseases. Apparently, the last can be explained for the positive effect of desensibilizing therapy. The study of dependence of the titre and character of exposing antibodies from the clinical peculiarities of diseases should be the subject of further investigations.

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИКОЖНЫХ ПРОБ С ИММУННОЙ «АНТИШИЗО- ФРЕНИЧЕСКОЙ» СЫВОРОТКОЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Л. Т. ИВАНОВА
(Варна)

Иммунологические сдвиги у больных шизофренией являются предметом множества исследований (Г. Ю. Малис, 1959; С. Ф. Семенов и сотрудники, 1961—1968; В. Иванов и сотрудники, 1963—1968; К. Миланов, 1964; В. Вылчанов и Й. Хаджиева, 1964; Р. Хийт и Й. Крупп, 1967, и др.). Часть из них относится к исследованию нейроаллергических реакций при шизофрении (К. Н. Назаров, 1961; А. П. Чуприков, 1964, 1966).

Как правило, кожные реакции осуществляются посредством введения определенного антигена (аллергена). С. Коизуми, Н. Хориуши и Х. Кобаиаши провели кожные пробы следующим образом: они иммунизировали кроликов дезоксирибонуклеопротеином, экстрагированным из мозга больных шизофренией (полученного или лобэктомии), а затем разведенную в определенной пропорции иммунную сыворотку кроликов вводили внутрикожно исследованному больному. Они установили более выраженные реакции у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой здоровых и больных другими психическими заболеваниями. Позднее С. Коизуми, К. Кано и Х. Кобаиаши при исследовании 10 больных шизофренией тем же самым методом наблюдали больший размер кожных реакций, полученных при введении антисыворотки к дезоксирибонуклеопротеину из мозга больного шизофренией, чем к антигену из мозга здорового человека.

Мы иммунизировали кроликов сывороткой больных шизофренией в острой стадии заболевания (дальнейшее развитие

психоза у этих больных подтвердило первоначальный диагноз) и психически здоровых людей. Иммунизация проводилась на протяжении 4 недель: в течение первой недели кроликам вводилось внутрикожно однократно 2 мл адьюванта Фройнда; с начала второй недели — внутривенно, в постепенно возрастающих дозах разбавленная физиологическим раствором сыворотка больного шизофренией (Бьрдаров Св., и соавторы, 1964). Другая группа кроликов иммунизировалась сывороткой психически здоровых людей. Для кожных проб использовались иммунные сыворотки, которые в реакции микроиммунэлектрофореза (проводимого с той же сывороткой, с которой осуществлялась иммунизация) обнаруживали дополнительные преципитационные дуги по сравнению с антисывороткой к белкам крови здорового человека. В качестве контрольных реакций мы проводили исследование кожной чувствительности посредством антисыворотки от второй группы кроликов, иммунизированных сывороткой психически здоровых людей. Во всех случаях мы вводили больным сборную сыворотку (полученную от нескольких кроликов), разбавленную физиологическим раствором 1:100. После бактериологического контроля больным вводились внутрикожно на внутренней поверхности предплечья на расстоянии 7 см друг от друга, по 0,1 мл сыворотки. Результаты реакции учитывались через 8, 24 и 48 часов после инъекции. Как показала динамика кожных изменений, последние были выражены лучше через 24 часа; поэтому положительными считались пробы с гиперемией и инфильтратом диаметром выше 10 мм к концу первых суток.

Всего нами обследовано 67 больных шизофренией. Положительные реакции с «антишизофренической» сывороткой — лишь у 34 больных (51%), а с контрольной сывороткой — лишь у 7 больных (10%) (достоверность этой разности выше 99%). Необходимо отметить, что изменения кожи исчезают быстрее в контрольных пробах — в течение вторых суток у всех больных, а при реакциях с «антишизофренической» сывороткой у половины больных гиперемия была более длительной и наблюдалась в некоторых случаях и через 48 часов.

Наши исследования не установили существенных различий между результатами проб у больных разными формами шизофрении. Также не обнаружена зависимость полученных результатов от применения терапевтических средств. Что касается разных стадий заболевания, мы обследовали как

больных в стадии активного развертывания психотических проявлений, так и реконвалесцентных больных, причем во второй группе положительные реакции отмечались в два раза чаще (91%, соответственно 41% — уровень достоверности выше 99%).

Суммируя вышеизложенные данные, можно сказать следующее. Иммунная «антишизофреническая» сыворотка кроликов, введенная внутрикожно, вызывает аллергическую реакцию более чем у половины больных шизофренией; в то же время сыворотка кроликов, иммунизированных сывороткой психически здоровых людей, вызывает аналогичные реакции, их интенсивность выражена более слабо.

Исходя из предположения, что антиген, связанный с возникновением психоза, должен находиться в организме больного в острой стадии заболевания, мы иммунизировали кроликов сывороткой больных острой шизофренией. Однако результаты кожных проб показали, что в стадии реконвалесценции психоза положительные реакции обнаруживаются гораздо чаще. Вопрос о существовании «специфического шизофренического антигена», в свете которого интерпретируются результаты исследований Р. Хийта и Й. Круппа и С. Коизуми, К. Кано и Х. Кобаиши, остается пока открытым. На основании наших исследований мы не можем высказать какое-либо определенное мнение по этому вопросу. Эти исследования являются, с нашей точки зрения, только основанием для дальнейших поисков в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

Бьрдаров Св., Марков К., Головински Евг., Йомтов М.—Экспериментальная микробиология. София, 1964, 95.

Назаров К. Н.—В кн.: Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении. М., 1961.

Чуприков А. П.—Научные труды Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии, 1964, в. 15.

Чуприков А. П.—Сравнительное изучение клинических и нейроаллергических проявлений у больных шизофренией. Кандидатская диссертация. М., 1966.

Heath R. G., Krupp J. M.—Arch. Gen. Psych., 1967, 16/1.

Kobayashi H.—Fol. Psychiatr. et Neurol. Japonica, 1956, 10, 1.

Koizumi S., Kano K., Kobayashi H.—Ibid., 1958, 12, 9.

Utilizing of intracutaneous tests with «antischizophrenic» serum in schizophrenic patients

L. T. Ivanova

Antiserum against the blood proteins of schizophrenic patients was received by rabbits' immunization. It was showed additional precepi-

arcs on microelectrophoretic reaction in comparison with antiserum against the healthy man's blood proteins. By 51% from 67 observed schizophrenic patients were positive reactions at the «antischizophrenic» serum and only by 7% on the control one. Cutaneous tests were other positive in recovers, than in exacerbation. The searches of specific «schizophrenic» antigen should be continued.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВОМОЗГОВЫХ АНТИТЕЛ И НЕЙРОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

А. П. ЧУПРИКОВ, А. В. ГЛАЗОВ, Р. Д. КОГАН
(Москва)

Органоспецифические иммунные реакции, как показали наши прежние исследования (1966—1969), могут явиться одним из механизмов патогенеза эпилептического процесса. Хотя эти реакции были недавно предметом обсуждения на проходившей в Москве конференции, посвященной вопросам иммунопатологии нервно-психических заболеваний, все же остается еще много недостаточно выясненных сторон их развития, связи с различными сторонами клиники эпилепсии.

Задачей настоящей работы является попытка проследить связь аутоиммунных противомозговых реакций (нейроаллергии и противомозговых комплементсвязывающих антител) с формой, типом течения эпилепсии и характером пароксизмальных состояний.

С этой целью нами были обследованы 152 больных эпилепсией, преимущественно женщин, в возрасте от 20 до 50 лет.

По диагнозам обследованные больные распределились следующим образом: эпилептической болезнью (генуинной эпилепсией) страдало 42 человека, симптоматической эпилепсией, возникшей на почве органического поражения головного мозга различного генеза (травма головы, нейроинфекция и т. д.) — 110 человек.

Большое количество наблюдений относилось к случаям с неблагоприятным, прогрессирующим течением эпилепсии, что выражалось в частых припадках, полиморфизме пароксизмальных состояний, нарастании черт дефекта психики. У

всех этих больных отмечались различной степени выраженности интеллектуальные нарушения — замедленность и конкретность мышления, обстоятельность, ослабление памяти, снижение интеллекта, сужение круга интересов. Наряду с такими изменениями личности по эпилептическому типу, как медлительность, навязчивость, злобность, эгоцентризм, вязкость у больных с прогрессирующим течением можно было наблюдать симптомы «органического круга»: неустойчивость настроения, повышенную раздражительность, быструю истощаемость и утомляемость, эмоциональную лабильность. При электроэнцефалографическом исследовании выявлялись очаговые или диффузные изменения биоэлектрической активности нередко в сочетании с заинтересованностью глубоких отделов мозга. У всех больных трудоспособность была снижена, многие имели группу инвалидности.

Другую группу составили больные с относительно благоприятным, медленно прогрессирующим течением эпилепсии. Эта группа состояла из больных с различными формами симптоматической эпилепсии, развившейся на почве остаточных явлений органического заболевания мозга. Несмотря на большую длительность заболевания, изменения личности и снижение интеллекта были выражены незначительно. Пароксизмы заключались, как правило, в редких судорожных припадках, которые не мешали больным сохранять трудоспособность.

У 111 женщин образцы сыворотки крови изучались в реакции связывания комплемента (РСК) на присутствие противомозговых антител. Производилось преимущественно однократное исследование сыворотки в РСК. С помощью кожно-аллергических реакций на алкогольный экстракт мозга человека было обследовано 45 больных.

Положительные результаты кожно-аллергических проб на мозговые липоиды были получены у 26 больных эпилепсией, что составляет 57% общего количества больных, обследованных с помощью этого метода.

Из 111 больных, обследованных с помощью РСК, у 25 в сыворотке крови были обнаружены противомозговые антитела, что составляет 22,5% от общего числа больных.

Обнаруженные антитела к мозгу были неоднородны и отличались по своим видовым признакам. Так антитела по отношению к антигенам гомологичного мозга выявлялись у 12 больных, к антигенам гетерологичного мозга — у 9 больных и одновременно к гомо- и гетерологичному антигенам — у 4.

Кроме того, у 33 больных эпилепсией (29,7%) в сыворотке крови также обнаруживались противомозговые антитела, однако, титр последних был небольшим (1 : 10, 1 : 20), и мы сочли эти результаты как сомнительные (слабо выраженные). У остальных 53 больных (48,8%) при исследовании сыворотки крови получены отрицательные результаты.

Относительно низкое количество четких сероположительных случаев следует отнести прежде всего за счет условий однократного исследования сыворотки крови. Как показали данные литературы, при повторных, динамических исследованиях количество сероположительных случаев увеличивается почти вдвое (С. Ф. Семенов, 1964; В. А. Торба, 1967; А. П. Чуприков, В. А. Торба, Р. Д. Коган, И. В. Говалло, 1968). Можно сказать, что данный признак обладает свойством дискретного, прерывистого выявления, связанного, вероятно, с клиническими особенностями заболевания.

При сравнительном изучении особенностей нейроаллергии и противомозгового иммунитета у больных эпилепсией в зависимости от формы заболевания отмечено, что положительные результаты чаще выявлялись при эпилептической болезни, чем при симптоматической эпилепсии. Так, клеточные антитела, выявляемые с помощью кожных проб, обнаруживались в 66,7% случаев эпилептической болезни и в 53,4% случаев симптоматической эпилепсии. Среди 29 больных эпилептической болезнью противомозговые антитела обнаруживались у 10 (33%), в то время как у больных с симптоматической эпилепсией РСК оказалась положительной у 15 (18,4%) из 82 обследованных больных, что в 1,7 раза меньше по сравнению с аналогичными показателями в первой группе.

Таким образом, данные нашего исследования подтверждают и дополняют имеющиеся в литературе сведения о более частом выявлении противомозговых антител как гуморальных, так и клеточных, у больных эпилептической болезнью по сравнению с другими формами этого заболевания (С. Ф. Семенов, 1964; В. А. Торба, 1967; А. П. Чуприков, В. А. Торба, Р. Д. Коган, И. В. Говалло, 1968).

Последующий анализ материала позволил выявить большую связь между характером течения эпилепсии и особенностями противомозгового иммуногенеза. Положительные результаты кожно-аллергических проб почти в три раза чаще выявлялись у больных с неблагоприятным, прогрессивным типом течения эпилепсии, чем у больных с относительно

благоприятным течением (таблица 1). Ту же тенденцию можно было наблюдать и в отношении противомозговых антител (таблица 2).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖНО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОБ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ
В МЕЖПРИПАДОЧНОМ ПЕРИОДЕ

Г р у п п ы	Количество обследован- ных	Кожно-аллергические пробы с мозговыми липоидами			
		отрицательные		положительные	
		количе- ство	%	количе- ство	%
А. Больные с неблагоприятным, прогрессивным течением	32	9	28,1	23	71,9
Б. Больные с относительно благоприятным течением	13	10	76,9	3	23,1
Всего	45	19	43,0	26	57,0

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОМОЗГОВЫХ АНТИТЕЛ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С РАЗЛИЧ-
НЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В МЕЖПРИПАДОЧНОМ
СОСТОЯНИИ

Г р у п п ы	Количество обследован- ных	Результаты РСК с антигенами из мозга					
		отрицательные		сомнительные		положительные	
		количе- ство	%	количе- ство	%	количе- ство	%
А. Больные с неблагоприятным, прогрессирующим течением	91	42	46,1	27	29,7	22	24,2
Б. Больные с относительно благоприятным течением	20	11	55,0	6	30,0	3	15,0
Всего	111	53	48,8	33	29,7	25	22,5

Данные исследования показали преобладание гомологичных и гетеро-гомологичных антител в сыворотке крови

у больных с неблагоприятным течением процесса. Частота обнаружения гетерологичных антител была несколько выше в группе больных с относительно благоприятным течением.

Прежде (С. Ф. Семенов, 1964; А. П. Чуприков, В. А. Торба, Р. Д. Коган, И. В. Говалло, 1968; А. П. Чуприков и А. В. Глазов, 1968) уже указывалось на неустойчивость и большой динамизм аутоиммунных процессов при эпилепсии, их зависимость от частоты и клинических особенностей пароксизмов. В связи с указанными сообщениями нам представилось интересным изучить некоторые закономерности развития нейроаллергических реакций у больных эпилепсией в постприпадочном и межприпадочном состояниях в зависимости от характера и давности последнего приступа с помощью избранных нами методов исследования.

У многих из обследованных больных наблюдались различные судорожные и бессудорожные формы пароксизмов. В большинстве случаев это были abortивные приступы. Учитывая большое разнообразие припадков у наших больных и не имея возможности говорить о каждом отдельном случае, мы попытались для большего удобства исследования в полном соответствии с клиникой разделить все формы приступов на две группы в зависимости от наличия или отсутствия в их структуре судорожной фазы. Полученные данные показывают, что частота выявления положительных аллергических реакций начинает определенно возрастать в межприпадочном периоде по сравнению с реакциями в постприпадочных состояниях и зависит от давности последнего приступа. Такая корреляция проявляется как у больных с бессудорожными, так и судорожными формами приступов, однако для последних указанная закономерность более характерна.

Судорожный припадок оказывал влияние на развившуюся нейроаллергическую реакцию. Так, в трех случаях развитие положительных и резкоположительных реакций на липидный антиген из мозга было прервано судорожным приступом. Гиперемия и припухлость при этом исчезли.

Противомозговые антитела в сыворотке крови у наших больных, как это видно из таблицы 3, не обнаруживались в первые 3 дня после судорожного приступа, и в относительно небольшом проценте случаев они наблюдались у больных с бессудорожными формами пароксизмов. В межприпадочном периоде среди больных с судорожными формами приступов количество сероположительных случаев возрастало.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОТИВОМОЗГОВЫХ АНТИТЕЛ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ
И ФОРМЫ ПОСЛЕДНЕГО ПРИСТУПА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Давность последнего приступа	Судорожные формы приступов			Бессудорожные формы приступов		
	Количе- ство обследо- ванных	Положительные результаты РСК		Количе- ство обследо- ванных	Положительные результаты РСК	
		количе- ство	%		количе- ство	%
1—3 дня . .	8	—	—	17	4	23,7
1 неделя . .	4	1	25,0	11	4	36,6
2 недели . .	6	4	66,7	9	3	33,4
3 недели и более . . .	35	5	14,4	21	4	19,0
Итого . .	53	10	18,8	58	15	25,8

Приведенные выше данные подтверждают предположения С. Ф. Семенова (1964) о том, что эпилептический приступ оказывает десенсибилизирующее влияние на организм больных эпилепсией. Кроме того, имеются указания на появление после приступа в крови больных эпилепсией мозговых антигенов, которые можно обнаружить с помощью «обратной» РСК (С. Ф. Семенов, В. С. Глебов, А. П. Чуприков и В. А. Торба, 1968).

Таким образом особенности органоспецифической иммунной реактивности связаны как с формой эпилепсии, так еще в большей мере с характером течения заболевания. У больных эпилептической болезнью и с неблагоприятными типами течения симптоматической эпилепсии нейроаллергические и аутоиммунные реакции обнаруживались чаще, чем у больных с относительно благоприятными типами течения процесса, что, возможно, свидетельствует о более выраженном характере деструктивных изменений в тканях головного мозга у первых больных. Наконец, судорожный пароксизм, как одно из основных проявлений эпилепсии, оказывает существенное влияние на развитие аутоиммунных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

- Семенов С. Ф.—В кн. Эпилепсия. Тбилиси, 1964, т. i, 308—321.
- Семенов С. Ф., Глебов В. С., Чуприков А. П., Торба В. А.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 53.
- Торба В. А.—В кн.: Актуальные проблемы эпилепсии. М., 1967, 199.
- Чуприков А. П.—В кн.: Современные методы исследования в невропатологии и психиатрии. М., 1966, 190.
- Чуприков А. П., Торба В. А., Коган Р. Д., Говалло И. В.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 58.
- Чуприков А. П., Глазов А. В.—В кн.: Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний. М., 1968, 60.

The results of study of the anticerebral antibodies and neuro-allergical reactions in the different types of current of epilepsy

A. P. Chuprikov, A. V. Glazov, R. D. Kogan

At praesent communication is traced the relationship between autoimmunological anticerebral reactions (the skin-allergic tests with cerebral antigens and anticerebral complement-bound antibodies) and the form current of epilepsy and character of paroxysmal statements. In all was observed 152 epileptics. Autoimmunological reactions were revealed often by the idiopathic epilepsy than by the syptomatic ones they manifested themselves often by unfavourable type of current. Immediately after paroxysm, especially flowed with convulsive component, disappeared the immunological reactions at some time that would be connected, probably, with appearance of organ specific cerebral antibodies in blood.

ле
пр
ци
не
Ме
ви
ред
ход
каз
же
исх
ств
тов
лич
и о
зул
В
тив
лич
в п
сра
у эт
афф
и в

СОПРЯЖЕННОСТЬ МЕХАНИЗМОВ РЕАКТИВНОСТИ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ПСИ- ХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙ- СТВИЯ НА ОРГАНИЗМ

А. Ф. СКУГАРЕВСКИЙ, Е. И. СКУГАРЕВСКАЯ
(Минск)

Изучение механизмов патогенеза ряда психических заболеваний и влияния терапевтических методов на обменные процессы в организме приводит исследователей к констатации неспецифических изменений биохимических показателей, нередко к противоречивым толкованиям полученных данных. Между тем, при сопоставлении ряда работ нетрудно установить, что такие «противоречия» по существу сводятся и определяются неоднородностью наблюдений, своеобразием подхода исследователей к оценке полученных результатов. Показатели же биохимических сдвигов отражают общие, сопряженные между собой биохимические реакции и зависят от исходного уровня реактивности организма, характера воздействия экзо- и эндогенной вредности и терапевтических агентов. Чаще всего мы имеем дело не с качественным, а с количественным своеобразием выражения этих реакций, что и определяет сходство внешних проявлений болезни или результатов терапевтического воздействия.

Взяв в качестве модели для изучения состояние аффективной сферы у больных хроническим алкоголизмом на различных этапах и стадиях болезни и у больных шизофренией в процессе проведения им лечебного голодания мы провели сравнение уровня показателей обмена биогенных аминов у этих больных и их динамики в зависимости от состояния аффективной сферы, изменяющейся в динамике болезни и в процессе лечения.

Проводилось изучение экскреции с мочой адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), их предшественника дофа (Д) флюорометрическим методом по У. Эйлеру и Ф. Лишайко в модификации Э. Ш. Матлиной, З. М. Киселевой, И. Э. Софиевой. У больных хроническим алкоголизмом флюорометрически исследовалось и содержание адреналина и норадреналина в крови. Определялась также экскреция одного из основных метаболитов адреналина и норадреналина — ванилилминдальной кислоты (ВМК) методом высоковольтного электрофореза, по Т. Д. Большаковой.

Контрольная группа состояла из 27 здоровых. При оценке исходного уровня указанных показателей у 40 больных шизофренией и 124 больных хроническим алкоголизмом обращает на себя внимание большой диапазон колебаний изучаемых биохимических параметров. У отдельных больных можно было наблюдать, как превышение по сравнению с нормой, так и снижение их ниже нормальных границ. Обращает на себя внимание наличие корреляционной зависимости между уровнем экскретируемых с мочой НА, А, ДА и состоянием аффективной напряженности у больных независимо от их нозологической принадлежности. Для больных с выраженной аффективной напряженностью обычно характерен высокий уровень экскреции катехоламинов. С другой стороны, в соответствии с длительностью и характером аффективных сдвигов на определенных этапах течения болезни выявляется снижение уровня предшественника катехоламинов, свидетельствующее об истощении резервных возможностей симпато-адреналовой системы.

Сравнивая исходный уровень показателей обмена катехоламинов ($M \pm m$) у 19 больных шизофренией, взятых на лечение дозированным голоданием (таблица 1), мы обратили внимание, что только для ВМК и ДА ($p < 0,01$) он превышает нормальные значения. Показатели А, НА, Д были даже несколько ниже нормы в том случае, если больные были только ипохондрической формы. Клинически обследованная группа больных шизофренией характеризовалась вялым течением процесса. Основным психопатологическим проявлением у большинства больных был ипохондрический синдром. Давность заболевания у этих больных была от года до 8 лет. Если же для больных была характерна эмоциональная напряженность, тревога, злобный аффект, у больных отмечены высокие показатели катехоламинов, особенно НА и А. Ди-

Таблица 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ
В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕБНОГО ГОЛОДАНИЯ

Группы		Д	ДА	ПА	А	ВМК
		мкг/сутки				мг/сутки
I Здоровые		46,29±7,35	129,06±8,66	27,92±3,06	5,23±0,35	2,48±0,43
Больные	II До лечения	43,47±7,45	163,78±8,62	23,27±5,77	4,96±0,77	5,29±0,36
	III В период «криза»	34,60±3,59	209,99±14,31	47,76±8,49	11,63±1,03	1,40±0,34
	IV К концу голодания	46,93±7,33	174,50±24,42	53,34±13,07	9,07±1,44	2,30±0,30
	V Через 2 недели восстановительного периода	57,83±8,46	117,39±17,07	44,38±12,88	6,13±2,01	3,97±0,45
Р	I: II	>0,5	<0,001	>0,5	>0,5	<0,001
	II: III	>0,5	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
	II: IV	>0,5	>0,5	<0,02	<0,01	<0,001
	III: IV	>0,2	>0,2	>0,5	>0,2	<0,02
	II: V	>0,2	<0,02	>0,2	>0,5	<0,02
	III: V	<0,001	<0,001	>0,5	<0,01	<0,001

динамика показателей обмена катехоламинов у больных в процессе проведения им лечебного голодания характеризовалась повышением уровня экскреции А, НА, ДА, достигшем максимального значения в период ацидозного криза (7—9 день воздержания от приема пищи) с сохранением высоких цифр в последующие дни воздержания от приема пищи. Уровень ВМК и Д в период криза был ниже исходного (р соответственно $<0,001$ и $>0,5$). В клинической картине болезни периоду высокой экскреции НА и А соответствовало заметное эмоциональное оживление, порой легкая эйфория, иногда аффективные реакции по гипобулическому типу. К концу лечебного голодания уровень экскреции катехоламинов несколько снижался, но превышал исходный. Отмечалось повышение предшественника катехоламинов — дофа, нормализация уровня ВМК. В этот период у больных наблюдалось ровное настроение, эмоциональная адекватность, появлялось критическое отношение к своей болезни, вера в выздоровление. Проведенное исследование указанных параметров через 2—3 недели после завершения лечебного голодания в период восстановительной терапии обнаружило дальнейшую тенденцию к нормализации обмена катехоламинов. Однако при завершении лечебного голодания улавливается активация симпато-адреналовой системы. Высокий уровень экскретируемого Д свидетельствует об отсутствии истощения резервов катехоламинов. Об активации медиаторного звена симпато-адреналовой системы говорит и постепенное повышение в процессе дозированного голодания НА/А от 3,16 до лечения до 7,24 через 2 недели восстановительного периода.

Статистически достоверное падение уровня ВМК в период ацидозного криза и последующая нормализация его свидетельствуют о существенных сдвигах в процессах метоксилирования при проведении лечебного голодания.

Сравнение динамики показателей катехоламинов у больных шизофренией при лечении дозированным голоданием с динамикой этих показателей у больных хроническим алкоголизмом в зависимости от стадии болезни и проводимой терапии позволяет констатировать неспецифичность этих сдвигов, отражающих состояние симпато-адреналовой системы, характер сбалансированности механизмов адаптации и соответствующий ей эмоциональный фон больных в период проведения им указанных исследований.

Так, у больных хроническим алкоголизмом наиболее выраженные аффективные сдвиги обнаруживаются нами в пер-

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ АМИНОВ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ В СОСТОЯНИИ АБСТИНЕНЦИИ

Г р у п п ы	М о ч а					К р о в ь *	
	Д	ДА	А	НА	НА/А	А	НА
	мкг/сутки					мкг/л	
I. Больные в 1-е сутки алкогольной абсти- ненции	п 10	10	10	10	10	} п 25	25
	М 84,62	218,83	17,56	311,72	22,7		
	т $\pm 12,37$	$\pm 28,75$	$\pm 2,95$	$\pm 69,00$	$\pm 5,91$		
II. Больные на 2—5 сутки алкогольной абстиненции	п 50	50	50	50	50	} м $\pm 0,10$	$\pm 0,2$
	М 62,37	159,04	8,09	72,74	11,77		
	т $\pm 6,63$	$\pm 14,84$	$\pm 0,59$	$\pm 10,38$	$\pm 2,36$		

* М \pm т, по нашим данным, у здоровых для А крови $0,34 \pm 0,063$, НА крови — $0,94 \pm 0,015$ в мкг/л.

вые — вторые сутки алкогольной абстиненции. В этот же период отчетливо выявляется дисфункция эрго- и трофотропной систем, когда уровень экскреции НА, А, НА/А, Д наивысший (таблица 2).

С нормализацией уровня катехоламинов в клинической картине болезни наблюдается снижение эмоциональной напряженности, а наблюдаемым в последующем астеническим проявлениям на 6—7 сутки алкогольной абстиненции с непостоянством и хрупкостью эмоций соответствует низкий уровень экскреции А, НА, ДА, Д. В период похмельных явлений выявлялось повышение экскреции ВМК по сравнению с состоянием, когда наступала нормализация аффективной сферы ($p < 0,02$).

В то же время в результате проведения как условнорефлекторной, так и сенсibiliзирующей терапии алкоголизма наблюдалась активация симпато-адреналовой системы. При этом не происходило истощения предшественников катехоламинов.

Приведенные сравнения свидетельствуют о том, что изучаемые параметры являются показателями изменения реактивности организма, несспецифичны для болезни, а отражают особенности ответа сопряженных между собой систем адаптации. В плане же оценки терапевтического воздействия важным является определить направленность этих сдвигов, их место и значение в патогенезе болезни. Если напряжение определенных систем ведет к их истощению, целесообразны меры, направленные на их восстановление. Если же необходима активация других систем и терапевтическое воздействие способствует этому, метод будет приносить пользу. Стимулирование же определенных систем в период их предельного истощения неизбежно ведет к их поломке и серьезным осложнениям при лечении. На основе анализа элективности методов терапевтического воздействия и особенностей биохимических сдвигов можно, по нашему мнению, судить о механизмах, лежащих в основе патогенеза и терапевтических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

Большакова Т. Д.— Определение ванилилминдальной кислоты с использованием высоковольтного электрофореза на бумаге. В кн.: В. В. Меншикова «Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов» (учебное пособие). М., 1966, 62.

Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э.—Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и дофа в одной порции мочи. В кн.: Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 25—32.

Euler U. S., Lishajho F.—Acta Physiol. Scand., 1959, 45, 122—132.

Attendances of reactivity mechanisms exposed during study of some psychopathological conditions and therapeutic influences on organism

A. F. Skugarevsky, E. I. Skugarevsky

In article are adduced the confrontations some indices of reactivity of organism depending on unhealthy symptoms and therapeutic intervention. Took as a model for studying affective condition and content of biogenic amines by the patients with chronic alcoholism and schizophrenia, cite the authors the dynamics of indices of biogenic amines metabolism by patients suffering from chronic alcoholism depending on the stage and patients' state and by schizophrenics during the treatment with dosing hundred. The studying indices are nonspecific for illness and reflect the peculiarities of answer in the attending between themselves adaptative systems.

О МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕВЯЗКИ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

З. В. ЗИМИНА, А. П. СОКОЛОВА

(Благовещенск, Москва)

Выяснению некоторых вопросов патогенеза развития неврологических нарушений при инфаркте миокарда способствует морфологическое исследование мозга животных после перевязки венечных артерий сердца с различными сроками наблюдения.

Хотя инфаркт миокарда у человека и модель его у животных посредством перевязки у них венечных артерий сердца имеют ряд принципиальных различий, мы сочли возможным использовать эту модель для изучения морфологических изменений в центральной нервной системе, возникающих вследствие острой коронарной недостаточности, как и другие авторы (А. В. Виноградов с соавторами, 1965; Е. И. Чазов, 1965 и др.).

У всех животных тотчас после перевязки, ниже места последней, отмечалась очаговая синюшность, а затем развивался некроз, с образованием в последующем аневризмы в участке миокарда размером $2 \times 4 \times 8$ см.

Наличие экспериментального инфаркта миокарда подтверждалось также типичными изменениями ЭКГ.

Животные наблюдались после операции в различные сроки — от 2 суток до 3,5 месяцев. В этот период многократно обследовались (пульс, дыхание, температура тела, ЭКГ, состояние нервной системы — поведение, реакция на пищу, исследовались рефлексy, тонус мышц конечностей и т. п.).

В зависимости от сроков наблюдения животные распределены на две группы: ранний период наблюдения — до 3 недель и отдаленный период — свыше 3 недель до 3,5 месяцев.

Животные умерщвлялись экстирпацией сердца (под эфирным наркозом). Мозг животных после извлечения фиксировался в 10% растворе формалина, а затем подвергался гистологическому исследованию на различных его уровнях (кора, подкорковые узлы, ствол, мозжечок). Окраска нервной ткани производилась обычными нейрогистологическими методами (по Нисслю, Снесареву, Мийагава-Александровской, Кахалу, Шпильмейеру, Ван-Гизону и некоторые другие).

На основании проведенного морфологического исследования установлены изменения различных структурных образований головного мозга, имеющие некоторые особенности, в зависимости от сроков наблюдений.

При этом в раннем периоде (до 3 недель) ведущими являлись изменения со стороны оболочек, сосудистой системы, нервной паренхимы и астроцитарной глии, которые в отдаленные сроки хотя и оставались ведущими, но приобретали черты хроничности.

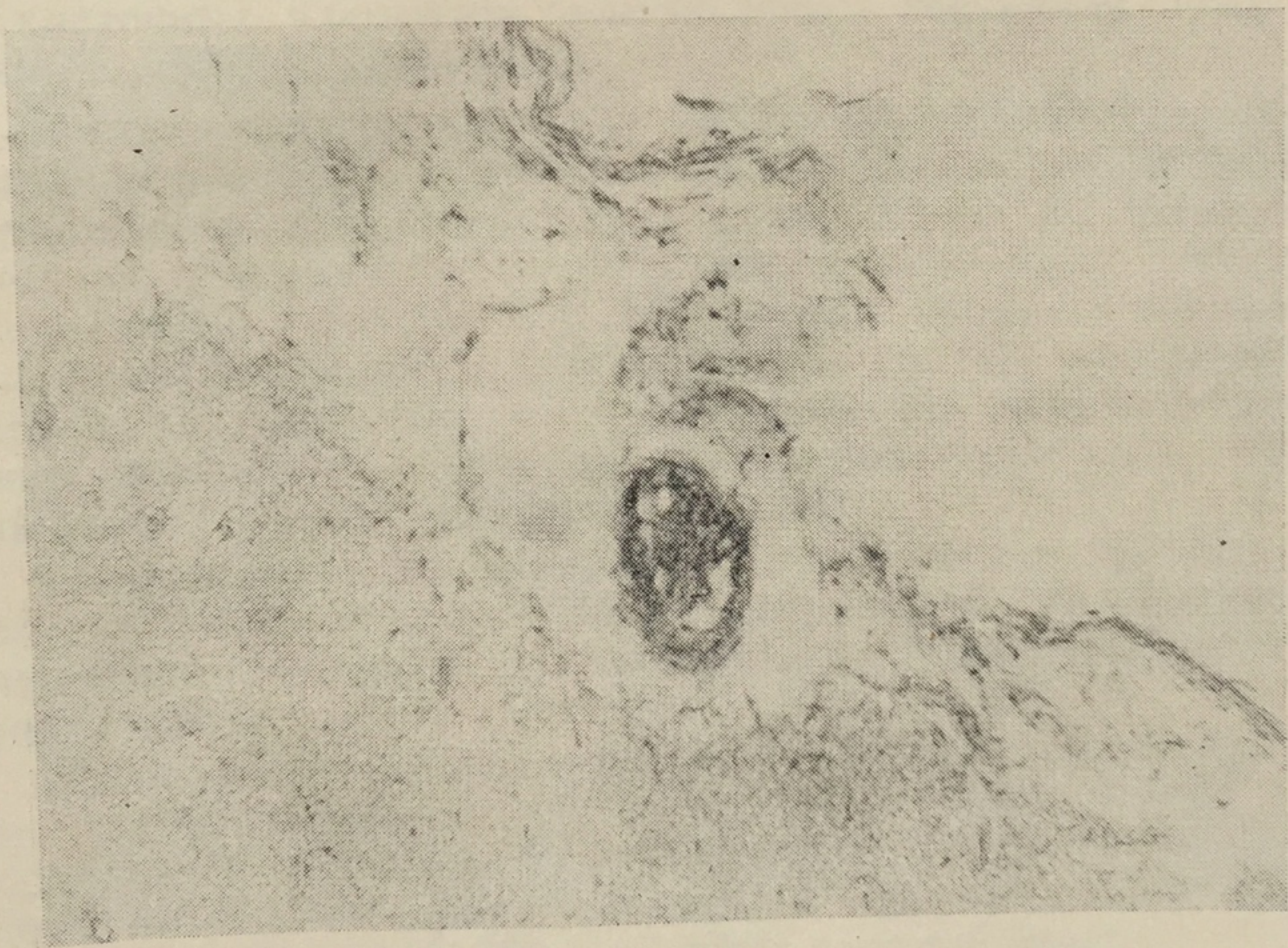


Рис. 1. Экспериментальный инфаркт миокарда у кролика. Срок наблюдения 2 суток.
Отек мягких мозговых оболочек, криврозность мозговой ткани в поверхностном слое под мягкой мозговой оболочкой. Окраска по Нисслю. Увеличение 7×40 .

Обнаруженные сравнительно рано явления отека мягких мозговых оболочек (со второго дня) остаются в дальнейшем на всех сроках наблюдения (рис. 1). Но, примерно, с 3 недели в мягкой мозговой оболочке отмечалось увеличение количества местных клеточных элементов, приобретались признаки фиброза, которые к 3,5-месячному сроку оказывались значительно выраженными.

В раннем периоде экспериментального инфаркта миокарда, начиная со второго дня, со стороны сосудистой системы выявилось неравномерное полнокровие сосудов разного калибра с застойными явлениями в венозном и капиллярном русле. Рано выступали нарушения состояния сосудистых стенок (мелких артерий, артериол), в виде набухания с признаками нарушения проницаемости (плазматическое пропитывание с образованием периваскулярных отеков и геморрагий), а также изменения тонуса сосудистых стенок (рис. 2).

Эти изменения имели большую степень выраженности к 7—14 дню опыта, но оставались заметными и в более позд-

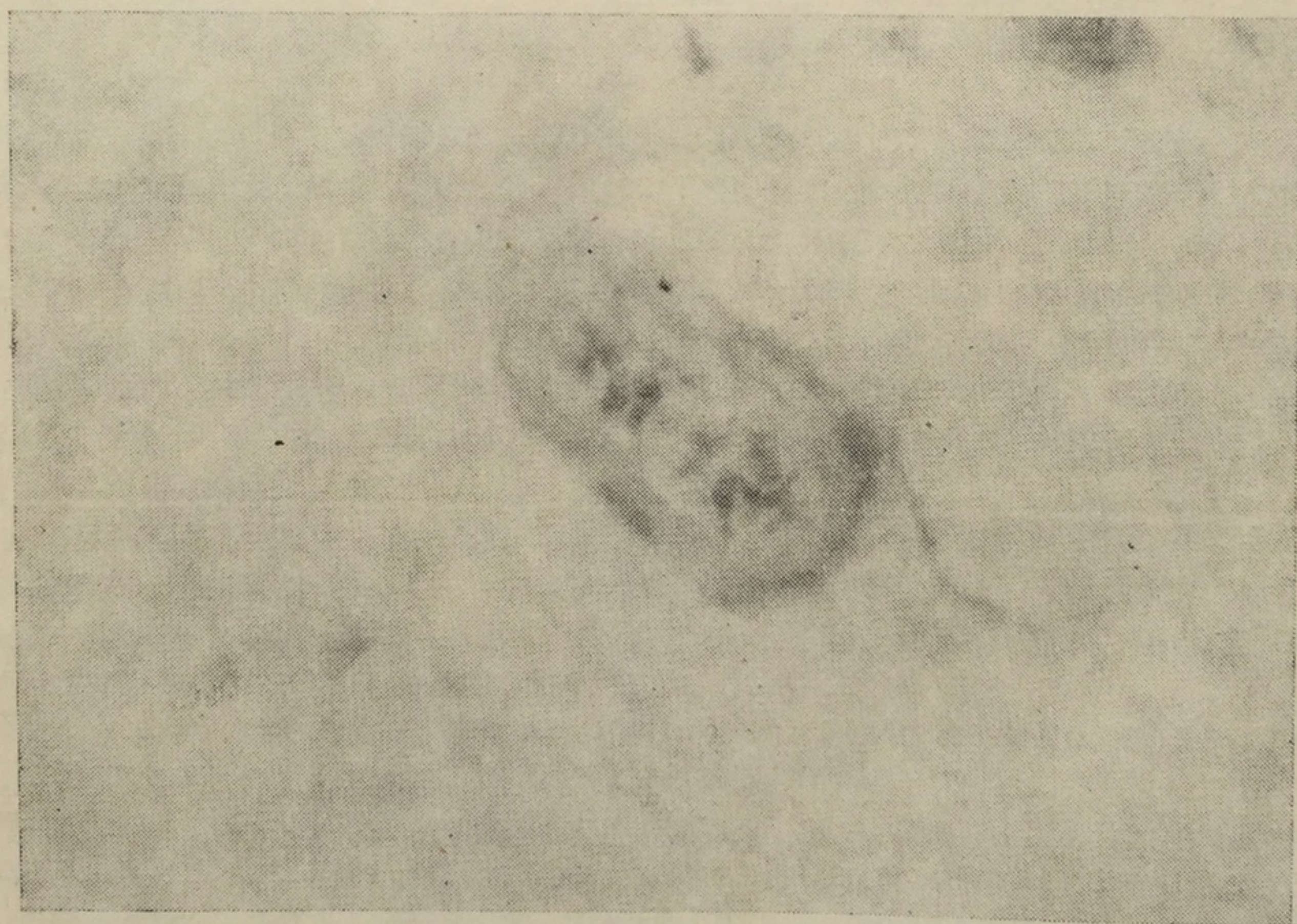


Рис. 2. Экспериментальный инфаркт миокарда у собаки. Срок наблюдения 7 суток.

Область зрительного бугра, набухание, плазматическое пропитывание и утолщение сосудистой стенки артерии. Выраженный периваскулярный отек. Окраска по Нислю. Увеличение 20×40.

ние сроки. К концу третьей недели выделялись признаки хронических изменений в виде увеличения клеточных элементов в сосудистых стенках, особенно в адвентиции, набухание аргирофильных волокон, с последующим увеличением их количества, утолщение сосудистых стенок. Эти явления заметно усиливались к 2,5 и особенно к 3,5-месячному сроку экспериментального инфаркта миокарда.

В основном же сосудистые изменения в поздние периоды наблюдения (2,5 и 3,5 месяца) представлены в меньшей степени и являлись по существу остаточными явлениями, имевших место изменений в остром периоде.

Нервная паренхима, как наиболее чувствительная структура, особенно в области коры мозга, обнаруживала признаки патологии с первых же дней, которая проявлялась в набухании нейронов и частичном цитолизе их. Наиболее пострадавшими оказались II, III и V слои, где к концу третьей недели опыта выявлялись уже нарушения citoархитектоники коры мозга в виде мелкоочаговой и диффузной прореженности клеточных элементов, с отчетливым усилением этого явления в более поздние сроки.

Гистологический характер изменения нейронов в форме цитолиза и острого набухания, выявленные в ранний период, оставались и к 2—3-месячному сроку опыта, но с течением времени дополнялись новыми типами изменений нейронов. Эти изменения проявлялись в виде гиперхромного окрашивания и сморщивания части нейронов, явлений разрыхления цитоплазмы, ишемических и гидропических признаков изменений нейронов, а также липофусциновой перегрузки, наблюдавшихся с 3-недельного срока (рис. 3).

Морфологические изменения нейронов дополнялись гипоксическими тестами в виде центральной тинкториальной ацидофилии нейронов (по Снесареву), наблюдаемой на всех сроках опыта.

Наибольшая степень изменений нейронов как в раннем, так и в отдаленном периодах обнаруживалась в коре, подкорковых образованиях и, в меньшей степени,— в стволовых, где и в поздние сроки оставалась сравнительная сохранность состояния нейронов различных ядерных групп.

Глия мозга, особенно астроцитарная глия, активизируясь в первые же дни после экспериментального инфаркта миокарда, в дальнейшем как в ранние сроки, так и в поздние проявляла пролиферативно-дистрофическую реакцию, с на-

растанием в поздние сроки дистрофических изменений клеточных элементов.

Олигодендроглия проявляла однотипный характер реакций в виде умеренной пролиферации с преобладанием отечных форм клеток. Микроглия оставалась без выраженной активности в разные сроки эксперимента у собак и проявляла выраженную пролиферативную реакцию у кроликов.

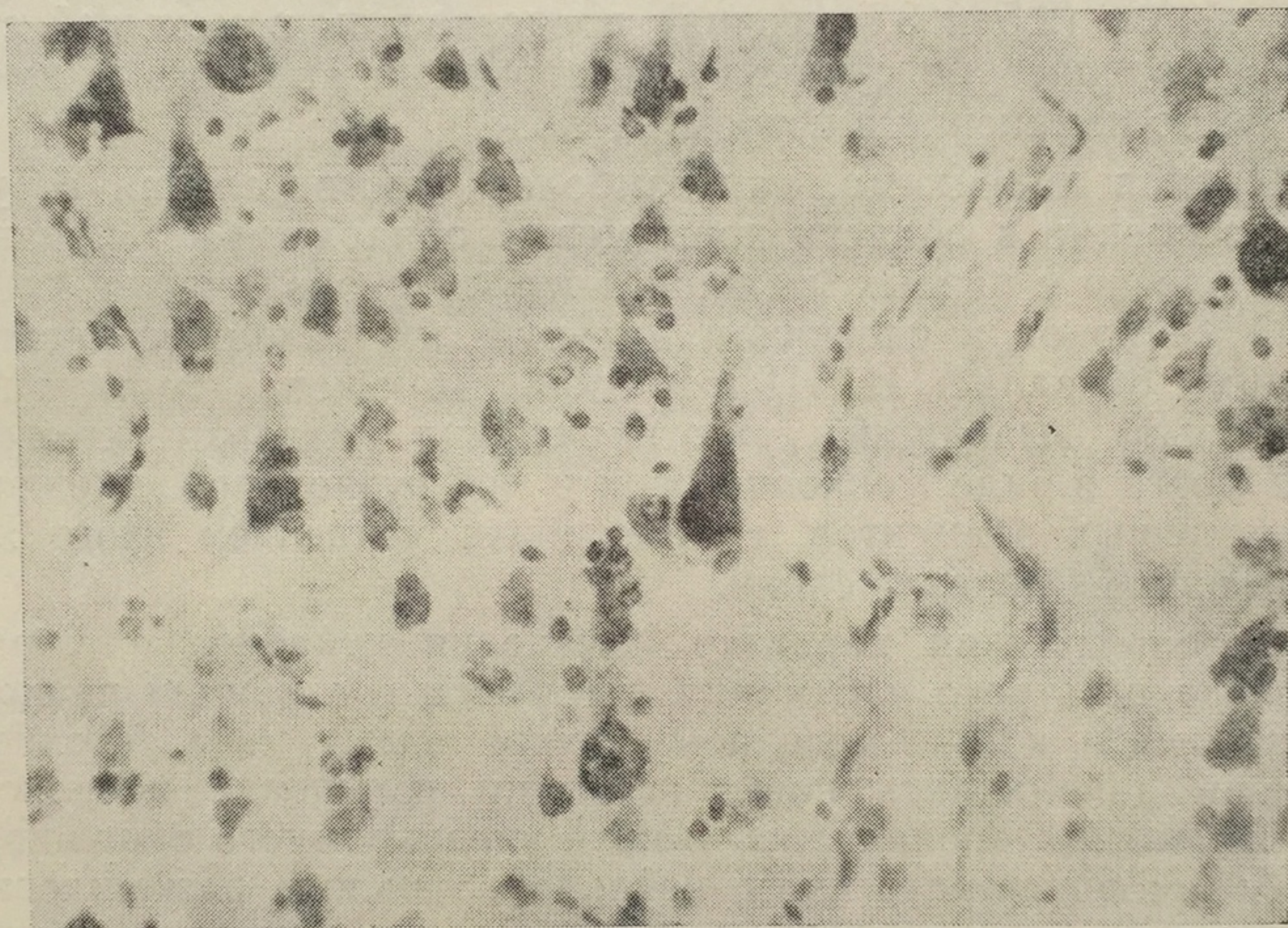


Рис. 3. Экспериментальный инфаркт миокарда у собаки. Срок наблюдения 3, 5 месяца.

Кора лобной области. Полиморфизм состояния нейронов: набухание, гиперхромность. Цитоллиз. Изменение тонуса венозного сосуда. Окраска по Нислю. Увеличение 7×40 .

Морфологический анализ изменений структурных образований головного мозга животных в различные сроки наблюдения экспериментального инфаркта миокарда выявил как в ранние (начиная со вторых суток), так и в более поздние (3,5 месяца) сроки наблюдения вполне определенный, хотя и неспецифический, патоморфологический комплекс, отражающий, в известной мере, динамику патологического процесса. При этом морфологические изменения, отличавшиеся на всем протяжении известным полиморфизмом состояния нейронов, все же имели некоторые особенности, в зависимос-

ти от сроков наблюдения. Так, в более ранние (2, 7, 14 суток) периоды преобладали явления реактивных изменений нейронов: набухание, гипохромность окраски, кроме того были явления цитолиза, без заметного нарушения цитоархитектоники коры. Реактивные изменения мы, как и М. Г. Цветкова, относим к функционально-морфологическим, которые свидетельствуют об обратимости процесса. С третьей недели в головном мозге наблюдались, преимущественно, необратимые, дистрофические изменения острого или хронического порядка, указывающие на органичность поражения.

К дистрофическим изменениям острого порядка относятся — гомогенизация протоплазмы с гиперхромностью окраски, уменьшение размера нейронов, а также сателлитов и нейронофагия. Подобные изменения нейронов появлялись на 14 сутки наблюдения, но особенно выраженными становились у животных, забитых на третьей неделе после перевязки вечных артерий.

У животных, забитых через 2,5 и особенно 3,5 месяца после опыта, в головном мозге преобладали дистрофические изменения нейронов хронического порядка: сморщивание, различная степень и деформация клеточных тел с гиперхромностью окраски, а также гибель части нейронов с образованием «клеток-теней». Часто отмечался выраженный дефицит клеточных элементов в коре мозга с нарушением цитоархитектоники в виде диффузной прореженности клеточных элементов и очажковых выпадений. Очажки выпадения нейронов вблизи сосудов в эти сроки наблюдения встречались также в подкорковых и изредка в стволовых образованиях мозга.

С увеличением сроков наблюдения нарастала выраженность признаков центральной тинкториальной ацидофилии и липофусциной перегрузки в нейронах различных отделов головного мозга, свидетельствовавшие о выраженной гипоксии нервной ткани.

Вышеперечисленные морфологические изменения не только указывали на определенную хроничность, но являлись нередко уже необратимыми. На более ранних сроках наблюдения изменения нейронов наблюдались преимущественно в коре, в более поздние сроки изменения нейронов становились более распространенными и выявлялись также в подкорковых образованиях и ретикулярной формации ствола мозга. Эти особенности динамики изменения нейронов, в за-

висимости от продолжительности опыта, по-видимому, объясняются характером патологического процесса — хронической длительной гипоксией тканей головного мозга, приводящей к необратимым дистрофическим изменениям. В основе гипоксии головного мозга лежат острые или хронические местные нарушения кровообращения (церебральная дисциркуляция), обусловленная нарушением общей гемодинамики, развивающейся у животных вследствие экспериментального инфаркта миокарда путем перевязки венечных артерий. О нарушении общей гемодинамики свидетельствуют нарушения функций сердечно-сосудистой системы (пульса, частоты и ритма сердечных сокращений, ЭКГ, артериального давления), которые прослеживались у животных до конца опыта.

Дисциркуляторные церебральные нарушения доказываются гистологическими изменениями: во-первых, нарушениями тонуса и проницаемости стенок, выраженными тем больше, чем больше выражены нарушения общей гемодинамики. Во-вторых, наличием и расположением очажков «выпадения», как правило, вблизи сосудов, которые имели относительно небольшую величину и распространенность этих очажков выпадения в пределах I—II—III слоев коры мозга.

Характер обнаруженных морфологических изменений в головном мозге животных с различными сроками после перевязки венечных артерий как в раннем, так и отдаленном периодах укладывается в рамки дисциркуляторной гипоксической энцефалопатии острой или хронической.

The morphological changes in animals' brain after the handage of coronary arteries (experimental-morphological study)

Z. V. Zimina, A. P. Sokolova

It was studied morphological changes in brain in early and late periods after operation. For 14 days had been coming forward the swelling, hypochromatosis and cytolysis of neurons. Beginning from the third week were observed irreversible degenerative changes of neurons. During 2.5—3.5 months after operation prevailed the chronic dystrophic changes of neurons. The diffuse and small-niduous disturbances of cytoarchitectonic were observed in cortex. These changes were explained by the chronic hypoxia in consequence of general breach of haemodynamics.

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ОТГРАНИЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ СОМАТОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ ОТ ШИЗОФРЕНИИ

В. С. ЦИВИЛЬКО
(Москва)

Проблема отдифференцирования шизофренической энцефалопатии от токсических и токсико-гипоксических энцефалопатий другого генеза смыкается с рядом других сторон диагностики шизофрении, а именно ее гипердиагностикой, а также недооценкой роли самих длительно-текущих соматических заболеваний в возникновении на поздних этапах их течения в ряде случаев психозов, и в части из них, шизофреноподобной картины. Исходными позициями в отдифференцировании различного рода соматогенных энцефалопатий от энцефалопатии шизофренического процесса является, установленная П. С. Снесаревым, а затем его учениками, морфобиологическая характеристика шизофрении.

В последнем нашем фундаментальном исследовании мы предложили следующую морфологическую характеристику шизофрении как: трофическая дисциркуляторная токсико-гипоксическая энцефалопатия, со снижением защитной реактивности не только со стороны глиального аппарата, но и самого нейрона. При этом следует упомянуть, что основная часть этих морфологических признаков обладает достаточной стойкостью, что относится к глубоким трофическим нарушениям и признакам ареактивности. По нашим данным в комплекс функционально-структурных, частично обратимых (органических в широком смысле слова) входят следующие патогистологические признаки: «атрофирующиеся-чахлые» по нашей терминологии нервные клетки по II «в», «с», III «а», «в» слоях, филогенетически более молодых образований коры; сочетание ишемии корковых отделов и основных под-

корковых образований с венозным полнокровием определенных отделов головного мозга; отсутствие сателлиза не только «атрофирующихся-чахлых» нервных клеток, но также нервных клеток остальных слоев коры и подкорковых образований (рис. 1). К этому типичному комплексу патогисто-

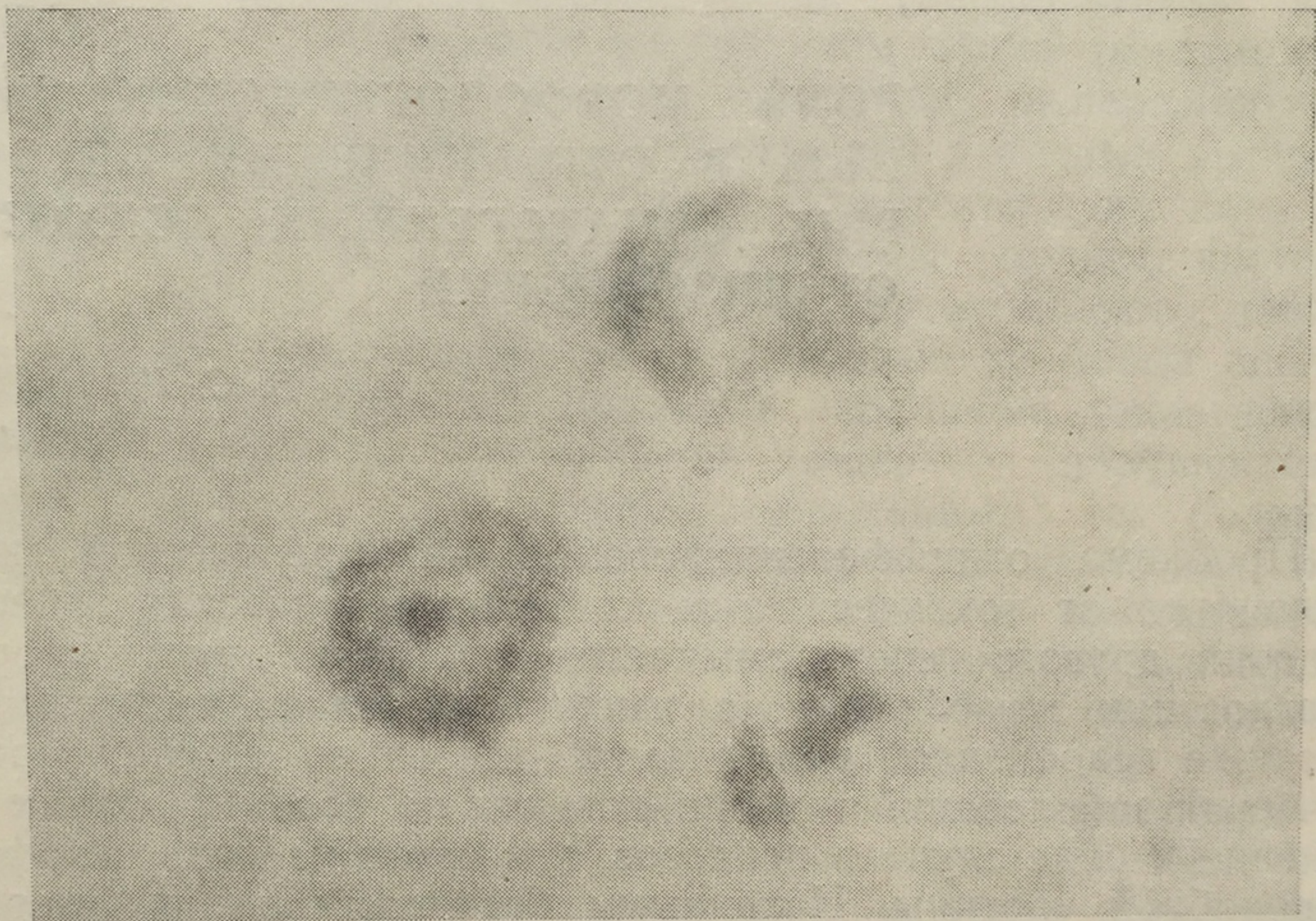


Рис. 1. Атрофирующаяся цитоплазма нервных клеток, узурпированные ядра, эктопия ядрышек. Сателлитоз отсутствует (кора верхней височной извилины II (в) слой; увеличение 20×40).
Диагноз шизофрении.

логических признаков шизофрении следует присоединить вторую сторону ее морфологической характеристики — органическую в узком смысле слова, т. е. необратимую, хорошо известную по литературным данным: мелкие диффузно-рассеянные очаги выпадения во II и III слоях коры, особенно в зоне распространения расположенных мелкими группами «атрофирующихся-чахлых» клеток; хорошо известный атрофично-дистрофический характер реакции структур обоих видов глии; слабость репаративно-продуктивной реакции элементов соединительной ткани головного мозга и др.

Изложенный нами комплекс органической патологии мозга, состоящий из структурно-функциональных частично обратимых изменений и необратимых — в такой своеобразной

типичности и единстве не встречается при шизофреноподобных психозах, возникающих в результате длительно текущих соматических заболеваний. Таким образом, сама морфологическая характеристика шизофрении является первым существенным дифференциально-диагностическим критерием в отграничении ее от некоторых соматогенных психозов.

Вторым дифференциально-диагностическим критерием являются морфологические изменения, которые были нами установлены при длительных соматических заболеваниях, на поздних этапах своего течения, осложнившихся психозом шизофреноподобной картины.

В группу некоторых соматических заболеваний, осложненных шизофреноподобным психозом, были включены случаи, в которых, во-первых, клинически ставился такой диагноз; во-вторых, те наблюдения, в которых хотя и ставился диагноз шизофрении или шизофренного статуса, но на клико-анатомических конференциях клиницисты вместе с морфологами приходили в конце концов к единой точке зрения, а именно, что имеют дело с основным соматическим заболеванием, осложнившимся психозом, и, наконец, в-третьих, те наблюдения, при которых клиницисты или часть их, вопреки точке зрения морфологов, считали нужным сохранить диагноз шизофрении. Нами сознательно были взяты лишь некоторые длительно текущие соматические заболевания, на поздних этапах своего течения осложнившиеся психозом с шизофреноподобной картиной, поэтому материал, естественно, ограничен. А именно, это та в основном группа соматических больных с соматогенным шизофреноподобным синдромом, которым в их большей части ставился диагноз шизофрении, несмотря на сомнения в его достоверности нередко самих клиницистов, что получало отражение в консультативных заключениях. Нашей целью при этом было тщательно присмотреться к морфологическим дифференциально-диагностическим признакам, именно в этой группе наблюдений и в конце концов ошибочно причисляемых к ней. Группа же больных, с явным диагностическим браком, соответственно данным М. О. Гуревича, П. Ф. Малкина нами в работу не бралась за очевидностью.

В группу изучаемого материала вошло 9 наблюдений. Возраст больных колебался от 20 до 52 лет; мужчин — 3, женщин — 7. Отягощенная наследственность отмечалась лишь в двух случаях. Активные методы лечения в отдаленном анамнезе и в последнее поступление отмечены были

лишь у одного больного. Давность основного соматического заболевания в среднем колебалась от 4 до 20 лет. Давность психоза колебалась от 3 месяцев до 3 лет.

Основным клиническим синдромом был преимущественно параноидный. Основным соматическим заболеванием в этой группе были: ревматизм — 6, общий амилоидоз с амилоидно-липoidным нефрозом — 1, травматическая болезнь с сосудистой недостаточностью — 1, старая послеоперационная киста левой затылочной доли — 1. На вскрытии состояние мозга было представлено отеком и венозным полнокровием, очаговой патологии не было обнаружено. Изменения внутренних органов были характерны для основного соматического заболевания.

По патоморфологической характеристике эта группа соматических больных с шизофреноподобным психозом разделилась на две части.

В двух наблюдениях (болезнь почек и ревматизм) структурные изменения, характерные для основного соматического заболевания, в основном, были представлены во внутренних органах, а морфологическая характеристика процесса в центральной нервной системе была довольно близка к таковой при шизофрении. Однако и в этих случаях, отличающими их от шизофрении, явились следующие патогистологические находки в центральной нервной системе: а) начальные органические изменения сосудистой стенки (дискомплексация, набухание и сдушивание клеток эндотелия), фиброз мелких сосудов, несмотря на молодой возраст умерших, реже протоплазматическое пропитывание средней оболочки сосудов и др.; б) отсутствие первично «атрофирующихся-чахлых», по нашей терминологии, нервных клеток, типичных для шизофрении, напротив, некоторый полиморфизм в патологии нервных клеток, обширные очаги выпадения во всех слоях коры и наличие частичного сателлитоза (рис. 2). Кстати, именно в этих случаях часть клиницистов настаивала на диагнозе шизофрении.

В остальной, при этом большей части случаев — 7 наблюдений микроскопические находки были характерны для длительно текущего основного заболевания как в мозгу, так и во внутренних органах (ревматизм и др.) и представлены были следующими признаками: а) выраженная сосудистая патология (плазморрагии, фиброз, воспалительная лимфоцитарная периваскулярная реакция и др.); б) очаговые изменения в мозгу; в) продуктивно-воспалительный процесс в

мягкой мозговой оболочке; г) полиморфизм в изменении нервных клеток, отсутствие первично «атрофирующихся-чахлых» нервных клеток, обширные очаги выпадения во всех

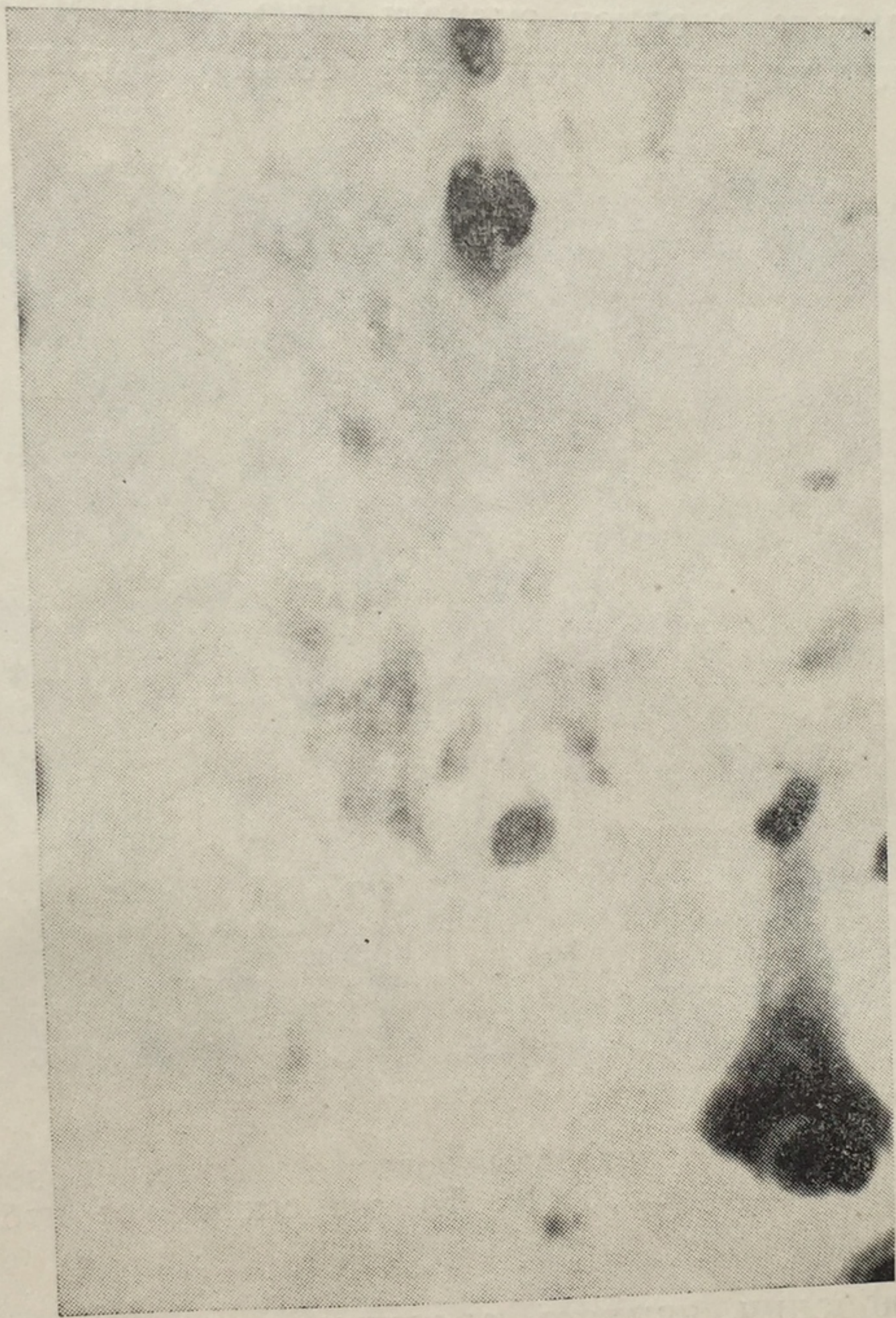


Рис. 2. Очаг выпадения нервных клеток в III «в», «с» слое с клеткой тенью в центре, отдельные сателлиты (кора верхней височной извилины; увеличение 20×20). Клинический диагноз шизофрения (психоз трехлетней давности). Патологоанатомический диагноз — ревматизм (двадцатипятилетней давности).

слоях коры (рис. 3, 4). Во всех 9 наблюдениях глия обоих родов носила ареактивно-дистрофический характер — при этом в очагах размягчения нервной паренхимы давала обычную реакцию.

В изученных наблюдениях в большей части случаев наблюдалась неврологическая симптоматика, на что в подобном же материале есть указание и в известной нам литературе.

В результате следует сказать, что общим морфологическим признаком для некоторых соматогенных психозов, а

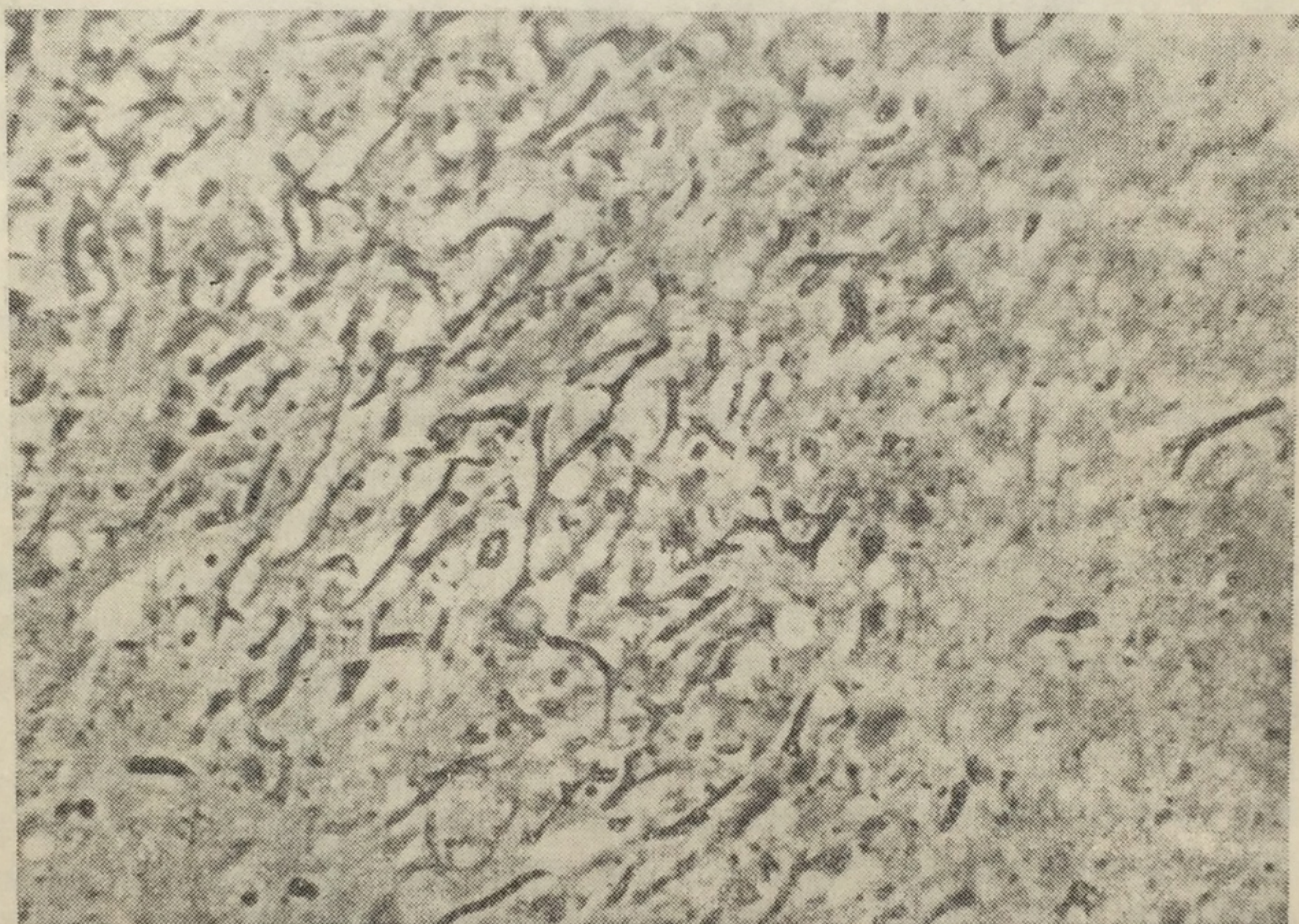


Рис. 3. Сосудисто-репаративный очаг в оптической зоне гипоталамуса. Увеличение 20×10 . То же секционное наблюдение.

также шизофрении, явилась ареактивность глиального аппарата, при этом не встречалась атрофичная микроглия, а преимущественно определялась обычная дистрофическая реакция глиального аппарата. Рядом работ показано, что такая реакция обоих видов глии определяется также при других заболеваниях, осложненных и неосложненных психозом (В. К. Белецкий, 1937; А. П. Соколова-Левкович, 1949; К. А. Вангенгейм, 1951, 1962; В. С. Цивилько, 1957—1967 и др.). Таким образом, один этот признак не может решить вопроса постановки диагноза шизофрении.

Сравнивая морфологическую характеристику шизофрении и некоторых соматогенных психозов с шизофреноподобным синдромом, в соответствии с литературными данными

(П. Е. Снесарев, 1933—1965; В. К. Белецкий, 1931—1937; Хорст, 1953; К. А. Вангенгейм, 1951, 1962; В. С. Цивилько, 1957—1967 и др.) нужно сказать, что основным и первым дифференциально-диагностическим морфологическим признаком, отличающим энцефалопатию изученных соматических заболеваний, осложненных психозом от энцефалопатии ши-

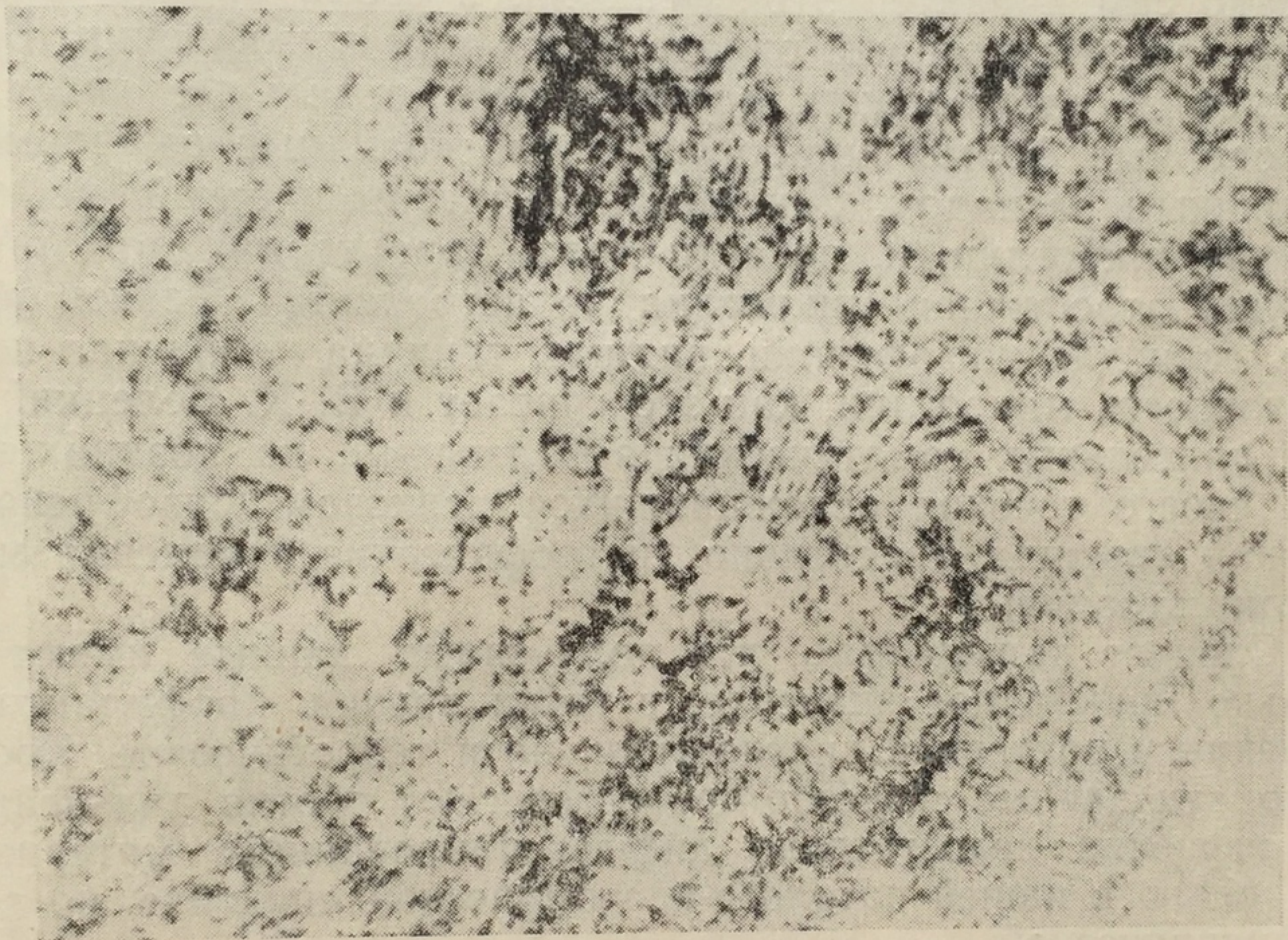


Рис. 4. Сосудисто-продуктивный очаг с конвюльтами сосудов в оптической зоне гипоталамической области. Увеличение 20×10 .
То же секционное наблюдение.

зофренического процесса, является сосудистая патология. Сосудистая патология при этих заболеваниях представлена органическими изменениями сосудистой стенки, продуктивной реакцией соединительно-тканых элементов сосудистой стенки. По нашим данным, кроме того, в отличие от шизофрении нередко имеется периваскулярная лимфоидно-реактивно-воспалительная реакция. Вторым существенным отличием от энцефалопатии шизофренического процесса является нервно-клеточная патология. Определяется полиморфизм в изменении нервных клеток во всех слоях коры и отсутствуют первично «атрофирующиеся-чахлые» нервные клетки, характерные для шизофрении (В. С. Цивилько,

1960—1967). К третьему признаку следует отнести некоторую реакцию сателлитоза, отсутствующую при шизофрении. Имеются отдельные особенности и в глиальных реакциях в исследуемых наблюдениях. Было отмечено выше, что ареактивно-дистрофическая реакция обоих видов глии сближает как бы некоторые соматогенные психозы с шизофренией. Однако сам характер этой реакции, в своих частностях, отличен от того, который определяется при шизофрении. В исследуемых наблюдениях определяются отдельные гипертрофированные формы микроглии, палосковидные ее формы с вторичным распадом, при обычной дистрофической реакции клеток микроглии, и, по сути дела, характерная для шизофрении атрофичная микроглия не встречается. Таким образом, если для шизофрении, видимо, типична первичная недостаточность микроглии, как это считает и В. К. Белецкий, то для длительных соматических заболеваний, на поздних этапах своего течения осложнившихся психозом шизофреноподобной картины, ареактивно дистрофические изменения микроглии вторичны.

Следует подчеркнуть, что полученные данные имеют не только прикладное значение, с точки зрения профилактики, лечения и критериев диагностики, но и теоретическое. Кроме того, эти данные серьезно предостерегают против дальнейшего изучения недостаточно дифференцированного материала не только в нашей патолого-анатомической практике, но также клинической.

ЛИТЕРАТУРА

Снесарев П. Е.— Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. М., 1950, 327.

Белецкий В. К.— О характеристике шизофренического процесса. В кн.: Труды Второго Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1937, 2, 4, 383.

Соколова-Левкович А. П.— Патологические изменения в центральной нервной системе при раневом сепсисе и при раневом истощении. В кн.: Труды Центрального института психиатрии МЗ РСФСР. М., 1949, 4, 259.

Вангенгейм К. А.— Соматогенные психозы. 1962, 156.

Цивилько В. С.— Роль морфологических данных в диагностике шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1958, 58, 4, 471.

Снесарев П. Е.— Избранные труды. М., 1961, 459.

Цивилько В. С.— Патогистологические изменения головного мозга при шизофрении (анатомо-клиническое исследование). Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1967.

Белецкий В. К.—Патологическая анатомия и психиатрия. Архив патологической анатомии и патофизиологии. 1939, 5, 3, 3.

The role of morphological data in differentiation of some somatogenic psychoses from schizophrenia

V. S. Tsivilko

It is studies 10 sections by long running somatic diseases complicated by schizophrenoid psychosis on their late periods.

The differential-diagnostic criteria are established for differentiation of some somatogenic psychoses from schizophrenia. The basic criterium is the morphological picture of schizophrenia, which doesn't meet by the somatogenic psychoses.

The results of study warn against the study of insufficiently clear material by the physicians and the pathologists.

К ВОПРОСУ О ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ СОМАТОБИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ШОКОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

В. И. КУЗНЕЦОВА
(Москва)

Вопросы патогенеза, терапевтической направленности и осложнений шоковой инсулинотерапии до настоящего времени остаются актуальными. При экспериментальном изучении этих вопросов гистологическим методом в опытах с острым и хроническим отравлением большими дозами инсулина и при моделировании шоковой терапии, основное внимание уделялось изучению центральной нервной системы, внутренние же органы описаны лишь в единичных работах и выводы их часто не совпадают.

Нами проведен эксперимент на 26 котах (из них 2 контрольных), моделирующий шоковую инсулинотерапию: коматозные дозы инсулина подбирались индивидуально с 2 единиц, обычная коматозная доза — 8—10 единиц. Кома купировалась глюкозой. У каждого животного вызывалось 30 ком.

Первая группа — 7 животных с пороговыми дозами инсулина, забивка после купирования последней комы. Вторая группа — 7 животных с удвоенными коматозными дозами инсулина (18—20 единиц), забивка после купирования последней комы. Третья группа — 12 животных с пороговыми и удвоенными дозами инсулина, забивка через 30 и 60 дней от последней комы. Все животные забиты введением формальдегида в сердце.

Морфологическое исследование первой группы: макроскопически отмечалось лишь полнокровие и пастозность внутренних органов. Микроскопически в печени имелось выраженное полнокровие центральных вен и капилляров, места-

ми — очаговый межуточный отек. Печеночные клетки, набухшие с томогенизированной протоплазмой в центре долек и вакуолизированные по периферии. Ядро печеночных клеток так же набухшее, просветленное, бедное хроматином. При окраске на гликоген по методу Шабадаша отмечалось резкое уменьшение гликогена в печеночных клетках, преимущественно в центральных зонах долек. Сосудистые стенки и эпителий желчных ходов не представляли существенных изменений. В почках у большинства животных имелось выраженное набухание канальцевого и клубочкового эпителия, местами десквамация канальцевого эпителия. У некоторых животных отмечался белковый выпот в полостях капсул Шумлянського, на фоне неравномерного полнокровия коркового и мозгового слоя почек. В легких так же имелось неравномерное полнокровие и небольшая краевая эмфизема. У большинства животных имелась различная степень гиперплазии перибронхиальной лимфоидной ткани. В селезенке наблюдалось выраженное полнокровие, некоторое увеличение количества ретикулярных клеток и умеренная гиперплазия лимфоидных фолликулов. В мышце сердца можно отметить умеренный межуточный отек, набухание отдельных групп мышечных клеток с пикнозом их ядер. В двух наблюдениях отмечены единичные мелкие скопления инфильтративных элементов вблизи отдельных групп набухших мышечных клеток. В сосудах миокарда наблюдалось умеренное набухание всех слоев стенки, набухание и бледность эндотелия.

Наиболее демонстративные изменения обнаруживались в надпочечниках и поджелудочной железе. Надпочечники у большинства животных были заметно увеличены в объеме, корковый слой на разрезе представлялся расширенным, бледным. При микроскопическом исследовании у большинства животных отмечалось довольно равномерное расширение поперечника гломерулярной, фасцикулярной и ретикулярной зон коры надпочечника. В гломерулярной зоне заметно увеличен объем клубочков; их набухшие клетки с просветленной протоплазмой, крупными светлыми ядрами. Клетки фасцикулярной зоны также резко увеличены в объеме с просветленной пенистой протоплазмой, клетки мозгового слоя бледные, набухшие.

В поджелудочной железе у всех животных этой группы количество островков Лангерганса значительно увеличено. Преобладают островки очень крупные и гигантские, многие из них неправильной и вытянутой формы. Клетки островков

набухшие, светлые с крупными ядрами. Сосуды железы полнокровны.

Морфологическое исследование второй группы: макроскопически нельзя было отметить каких-либо отличий от предыдущей группы; здесь также было выражено полнокровие и

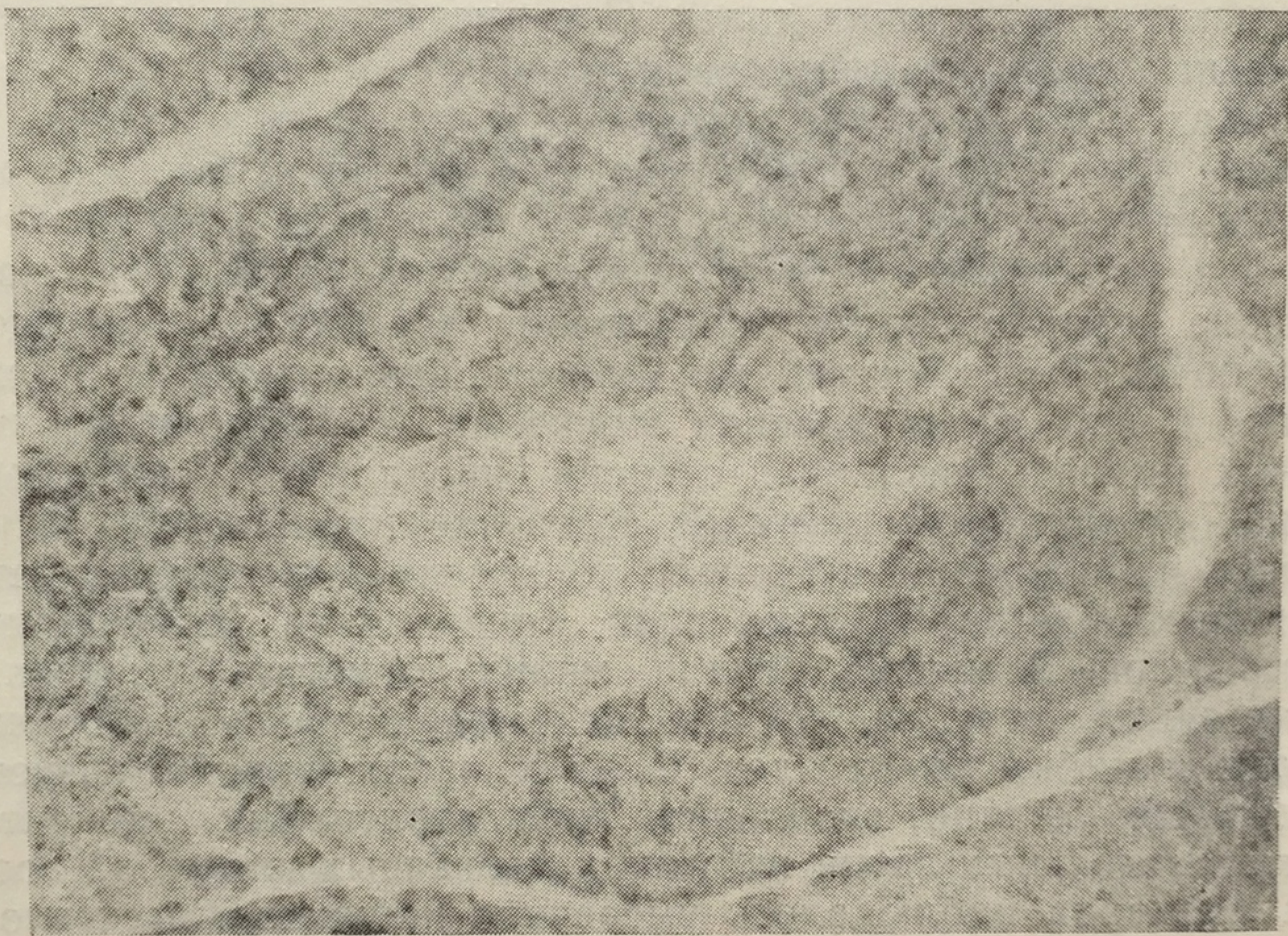


Рис. 1. Гигантский островок Лангерганса, пенистость и эозинофилия экскреторных клеток. 30 шок, минимальные коматозные дозы.

Окраска гематоксилин-эозин; увеличение 15×40 .

пастозность внутренних органов. Однако гистологическое исследование позволило обнаружить некоторые существенные отличия прежде всего в поджелудочной железе, а также в надпочечниках и почках.

В поджелудочной железе отчетливо видно значительное уменьшение количества островков не только в сравнении с контрольным материалом, но и с животными первой группы. Среди островков встречаются лишь отдельные островки среднего размера, основная же масса островков имеет очень небольшие размеры. Островковые клетки также невелики по размеру, ядра их несколько базофильны, встречаются единичные сморщенные клетки.

В надпочечниках качественно были те же изменения, что и в первой группе, т. е. имелась выраженная гипертрофия на фоне выраженного полнокровия. Однако, в двух наблюдениях имели место некрозы единичных групп клеток фасцикулярного слоя.

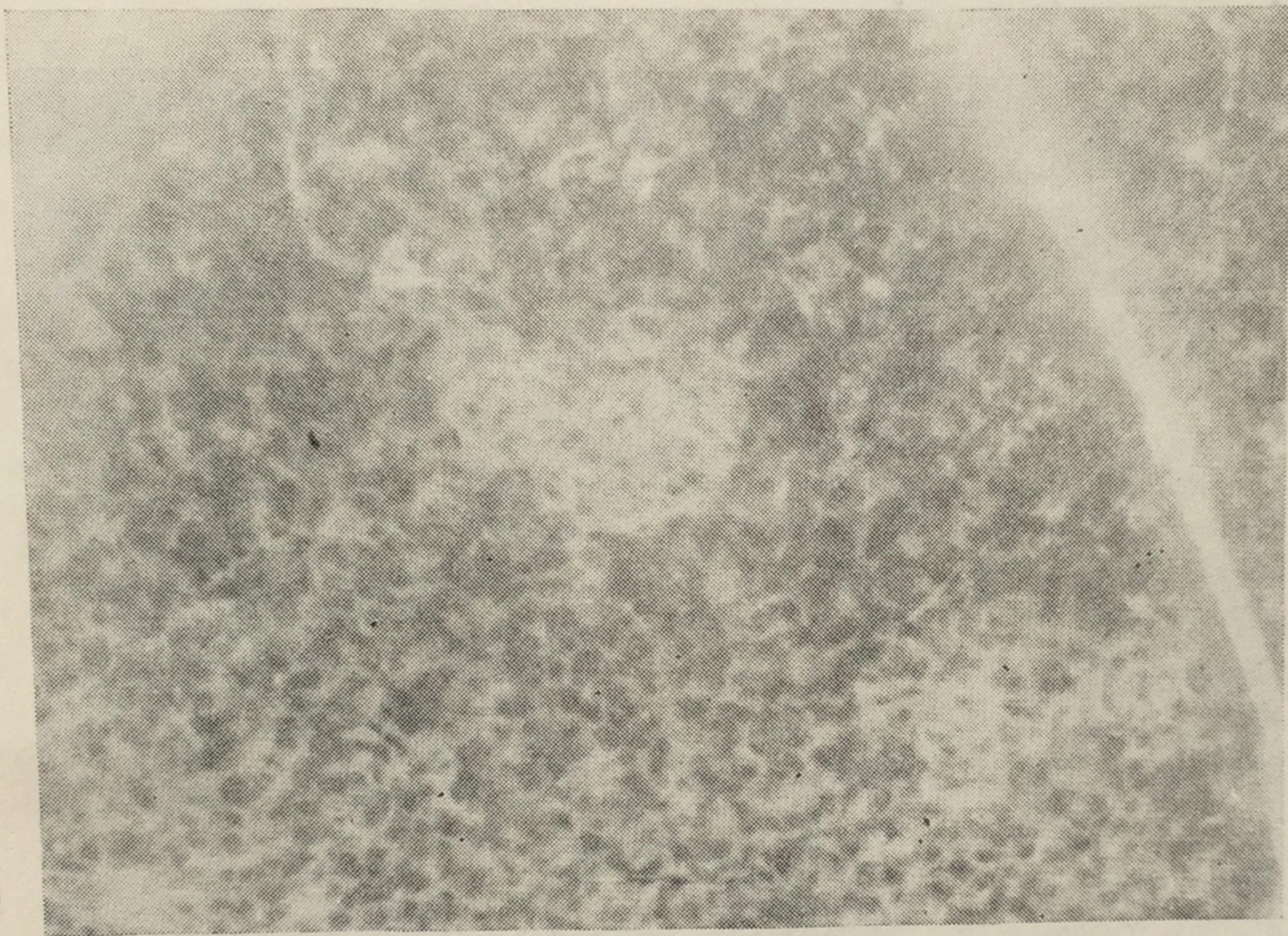


Рис. 2. Сморщенные, атрофичные островки Лангерганса после 30 шок, вызванных удвоенными коматозными дозами инсулина. Окраска — гематоксилин-эозин; увеличение 15×40.

В почках на фоне полнокровия, выраженного набухания канальцевого и клубочкового эпителия, белковых выпотов в полость капсул Шумлянського имелись явления интракапиллярного гломерулита с пролиферацией эпителия капсулы, образующего то более, то менее выраженные полулуния.

В остальных органах изменения представляли мало отличий. В печени были значительно сильнее выражены отежные изменения, паренхиматозные клетки в центральных частях долек окрашивались интенсивно, в то время как периферические клетки вакуолизировались и содержали крупные жировые капли. Местами имело место скопление зерен желчных пигментов. Отмечалось почти полное отсутствие гликогена в протоплазме печеночных клеток. Здесь также имелись выра-

женные изменения кровообращения, резкое полнокровие центральных вен и капилляров. В легких на фоне полнокровия отмечались умеренные отежные изменения, гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани. В селезенке имелось полнокровие, умеренная пролиферация ретикулоэндотелия и лимфоидных фолликулов.

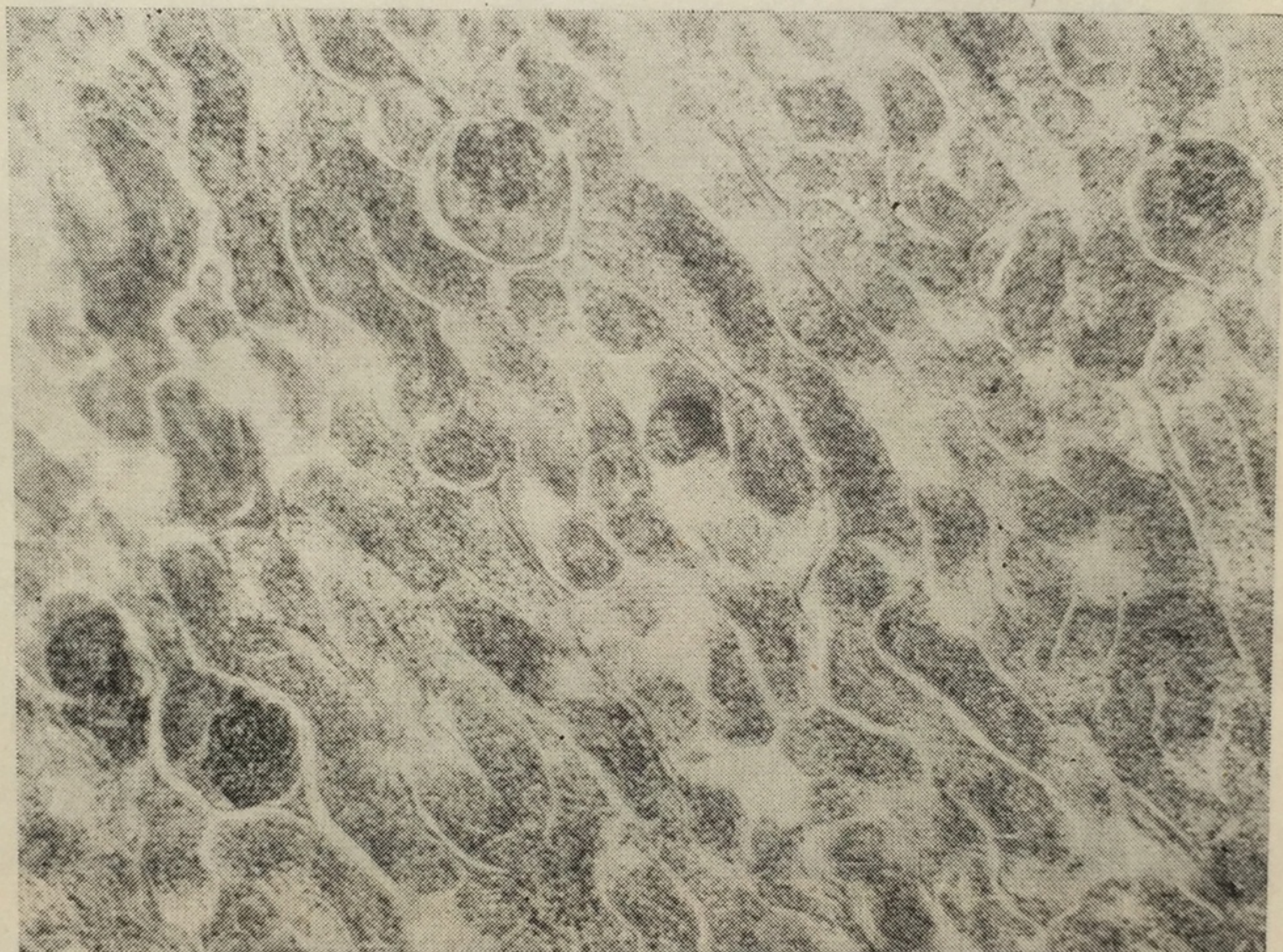


Рис. 3. Повышение проницаемости клубочков почек, белковый выпот в полости капсулы. 30 шок с минимальными коматозными дозами инсулина.

Окраска — гематоксилин-эозин; увеличение 7×90 .

При патологоанатомическом вскрытии животных третьей группы нельзя было отметить каких-либо особенностей в отношении состояния внутренних органов в сравнении с контрольным материалом. Гистологическое исследование обнаружило существенные отличия как в сравнении с контрольным материалом, так и в сравнении с предыдущими группами. Эти отличия касались прежде всего поджелудочной железы, надпочечников и почек. В остальных органах изменения очень незначительные и практически состояние их мало отличимо от контроля. В поджелудочной железе у животных первой подгруппы (через 30 дней после эксперимента) со-

стояние кровенаполнения не отличалось от контрольного материала, но состояние островков было почти таким же, как у животных только что перенесших шоки, т. е. островков много, среди них преобладают очень крупные островки и средние, мелкие островки единичные. В надпочечниках, напротив, можно было отметить у части животных, что их струк-

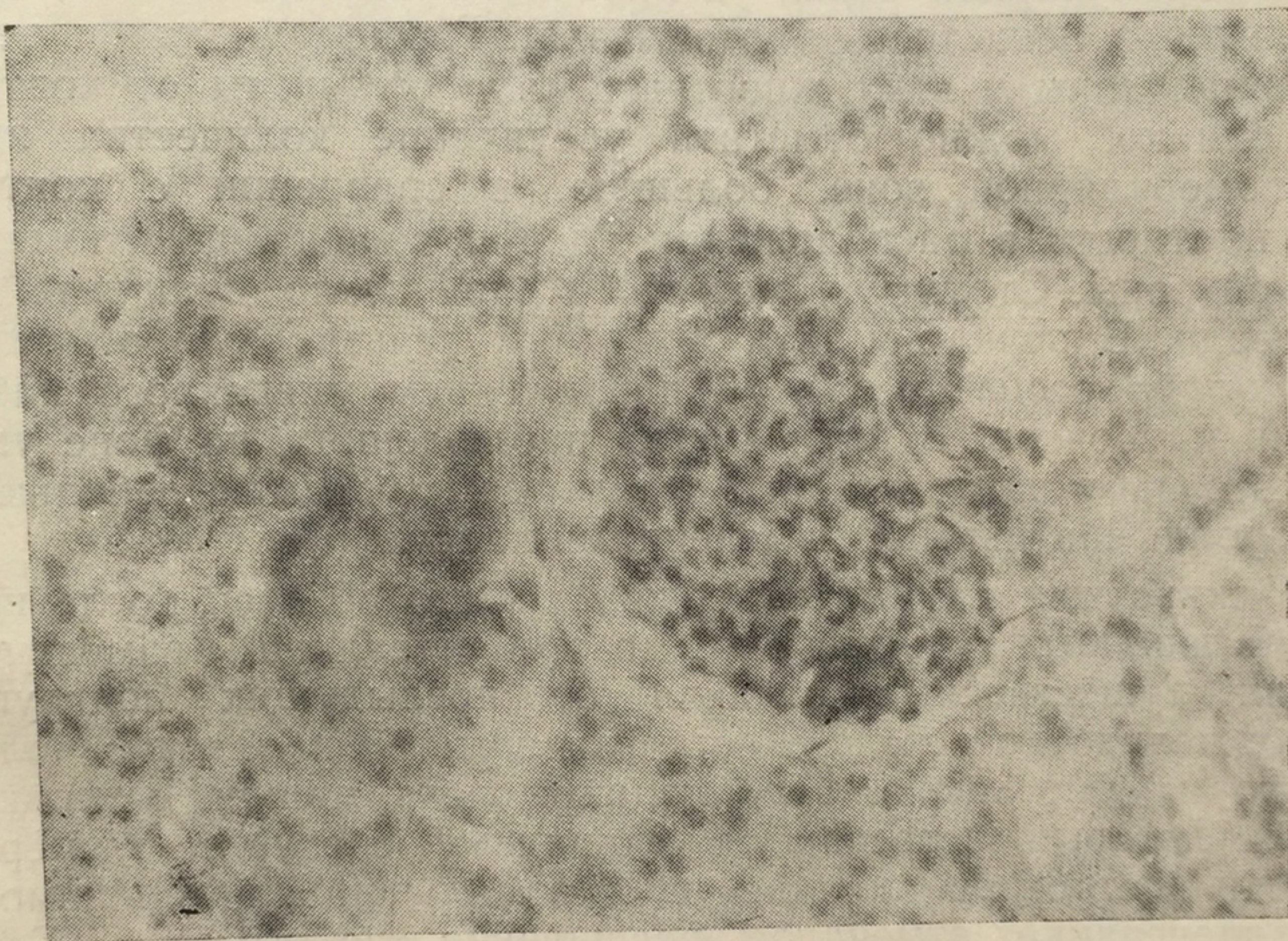


Рис. 4. Выраженные пролиферативные изменения капсул Шумлянского после 30 шоков, вызванных удвоенными коматозными дозами инсулина.

Окраска — гематоксилин-эозин; увеличение 7×90 .

тура почти не отличима от контрольного материала; у других только фасцикулярный слой отличался заметным набуханием и пенистостью протоплазмы, в то время как гломерулярный и ретикулярный слой были мало изменены, а мозговой слой оставался бледноокрашенным с набухшими клетками. В почках у большинства животных можно было отметить заметное набухание клубочков, капсулы отдельных клубочков коллагенизированы, а в единичных наблюдениях имело место утолщение капсул Шумлянского в связи с пролиферацией их клеток с образованием нежных полулуний.

У животных второй подгруппы (через 60 дней после шоков, вызванных минимальными дозами инсулина) в поджелудочной железе островки все еще оставались увеличенными в числе и размерах, однако уже нельзя было обнаружить гигантских островков и преобладали островки среднего размера. В надпочечниках двух животных структура мало отличалась от контрольных, у двух других имело место расширение фасцикулярной зоны, увеличение в объеме клеток, просветление и пенистость протоплазмы. Гломерулярная и ретикулярная зоны у этих животных мало отличимы от контроля, однако, можно отметить увеличение количества ядер в гломерулярной зоне, большую, в сравнении с контролем плотность в расположении ядер и расширение гломерулярной зоны. Структура мозгового слоя мало отличима от контроля. В почках у двух животных нельзя было отметить каких-либо особенностей, за исключением умеренного набухания клубочков. В двух других наблюдениях, на фоне умеренного набухания, имелись отдельные клубочки с небольшими пролиферативными изменениями капсул.

У животных третьей подгруппы (через 30 дней после шоков вызванных удвоенными дозами инсулина) изменения имели существенные отличия от предыдущих подгрупп. В поджелудочной железе островки заметно изменены: количество их уменьшено, преобладают очень мелкие островки, среди которых встречаются единичные среднего размера. Клетки островков мелкие с базофильной протоплазмой. В надпочечниках отмечалось расширение всех его слоев. Гломерулярный слой отличается значительной компактностью расположения ядер. Фасцикулярный слой неравномерно гипертрофирован, зоны набухших и просветленных клеток чередуются с тяжами клеток с уменьшенными размерами и базофильной протоплазмой. В мозговом слое — выраженное полнокровие, часть клеток набухшие со светлой протоплазмой, другие уменьшенных размеров с базофилией ядер и цитоплазмы. В почках на общем фоне набухания канальцевого и клубочкового эпителия имелись пролиферативные изменения капсул Шумлянско-го, которые в двух наблюдениях достигали значительной выраженности с образованием довольно массивных полулуний.

Коротко суммируя полученные данные, отметим наиболее существенные факты. Обращавшие внимание многих исследователей изменения печени (Н. А. Шерешевский, Б. Н. Могильницкий, А. В. Горяева, 1929; А. И. Копелович, 1940;

В. Николаев, 1937; Тобель и Майер, 1956; Йоттен и Шмидт, 1956) отмечены и в нашем материале. Эти изменения в основном, представляли функциональные изменения кровообращения и острые изменения паренхиматозных клеток с резким обеднением протоплазмы печеночных клеток гликогеном. Характер изменений печени был одинаковым как при минимальных пороговых дозах инсулина, так и при удвоенных дозах; однако, при последних значительно возрастала их интенсивность. Исследование печени через 30 и 60 дней показало, что и при минимальных и при больших дозах эти изменения обратимы и связаны, в основном, с периодом гиперинсулинизации.

Отмеченные в нашем материале изменения почек также связаны с изменениями кровообращения и повышением проницаемости сосудов. Однако, наблюдавшиеся при больших дозах пролиферативные изменения капсул Шумлянско-го, возможно являются признаками токсико-аллергической реакции и сохраняются в пределах 30 дней.

Особенно демонстративными оказались изменения поджелудочной железы и надпочечников. Литературные данные по этому вопросу разноречивы: Коллен, Друэ и Вотрен уже после двух инъекций слабых доз инсулина наблюдали гипертрофию фасцикулярной зоны, а после многократных введений — усиленную секрецию мозгового слоя. Аналогичные данные имеются в сообщениях К. З. Кана (1936), Шмидта (1936); однако П. Я. Лельчук не отметил каких-либо изменений у кроликов даже после 30 инъекций инсулина. В нашем материале изменения надпочечников имели характер гипертрофии всех слоев, которая значительно нормализуется через 30—60 дней. Большая стойкость и неравномерность восстановления коры надпочечников отмечалась после применения больших доз инсулина.

Особое внимание следует уделить состоянию поджелудочной железы, на изменения в которой указывали еще Н. А. Шерешевский, Б. Н. Могильницкий и А. В. Горяева. В последующих экспериментальных исследованиях Е. Н. Болдырева, К. З. Кана, Шмидта, Лакоста, Обертена и Сари отмечалась гиперпластическая реакция островков Лангерганса и значительное возрастание содержания инсулина в поджелудочной железе. Однако, Л. Я. Лельчук в хроническом эксперименте не обнаружил каких-либо гистологических изменений поджелудочной железы. В нашем материале обнаружены отчетливо выраженные гиперплазия и гипертрофия

островков при применении малых доз инсулина и, напротив, уменьшение числа и размеров островков, при применении больших доз, что является морфологическим признаком понижения инкреторной функции. Эти изменения поджелудочной железы более стойки, чем в надпочечниках и лишь в небольшой степени восстанавливались через 30 дней.

ЛИТЕРАТУРА

- Шерешевский Н. А., Могильницкий Б. Н., Горяева А. В.—Терапевтический архив, 1929, вып. 5, т. 7.
Кан К. З.—Проблемы эндокринологии, 1936, № 5.
Лельчук П. Я.—Влияние инсулина на яичники и некоторые другие органы внутренней секреции. Ростов н/Дону, 1937.
Копелович А. И.—Гипогликемия. Докторская диссертация. Харьков, 1940.
Collin R., Drouet P., Watren J., Florentin P.—Compt. Rend. Soc. Biol., 1931, T. 108.
Lacoste A., Aubertin E., Saric R.—Compt. Rend. Soc. Biol., 1936, T. 121, N° 3.
Schmid H.—Schweiz. med. Wochenschr., 1936, 17, 960.
Schmid H.—Am. J. Psych. (Suppl.), 1938, May, 94.
Nikolayew W.—Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psych., 1937 (suppl.) 39, 2005.
Tobel F., Mayer H. Z.—Experim. Med., 1951, 117, 319.
Iotten J., Schmid H.—Zeitschr. f. d. g. experim. Med., 1956, Bd. 128 (1), 36.

Pathohystological analysis of somatho-biological influence of insulin-shock therapy

V. I. Kusnetsova

The degree of the morphological changes in the visceral organs and inner secretory glands depended on the dose of insulin in the chronic experiment modelling the insulin therapy. The threshold comatose doses sent for hyperplasy of insular panereatic apparatus that showed on the incretoric hyperfunction. The changes of pancreas were stable and didn't normalize during 30 days. The changes of adrenals were chacharacterized by the hypertrophy all of the layers, which normalized through 30 days. The changes of liver and kidneys were reversible and connected on the whole, with the period of high content of insulin.

К ВОПРОСУ О СОСТОЯНИИ МЕЖ- НЕЙРОНАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКИМ СЛАБОУМИЕМ И БО- ЛЕЗНЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

К. К. БЛИНОВА
(Москва)

Современные гистопатологические исследования мозговых заболеваний включают как один из необходимых этапов исследования изучение характера и степени изменений межнейрональных связей в коре головного мозга.

Рядом исследователей (С. А. Суханов, 1899; С. А. Саркисов, 1948; М. С. Толгская, 1954; 1957; С. А. Саркисов и Т. М. Мохова, 1958) установлено, что межнейрональные связи — синаптические аксонные окончания и шипики дендритов — являются очень чувствительными образованиями и нередко первыми изменяются под воздействием вредного фактора.

В последнее время Экклс (1964) высказал предположение о том, что шипики в неокортексе являются постсинаптическими элементами, воспринимающими нервное возбуждение, т. е. являются возбуждающими синапсами. Это предположение Экклса было недавно подтверждено в экспериментальном исследовании на гиппокампе животных (Андерсен и др., 1966). Экклс (1964) также указывает на возможность особой роли шипиков в процессе обучения. Хемлин (1962) предположительно связывает повышение синаптической активности в процессе обучения с шипиковым аппаратом пирамидных клеток коры.

В этом сообщении будут приведены данные об изменении шипиков дендритов в лобной и нижнетеменной областях коры головного мозга при болезни Альцгеймера и старческом слабоумии.

Проведено исследование состояния шипиков дендритов нейронов в полях 9 и 10 лобной и в полях 39 и 40 нижнетеменной областей коры головного мозга в 10 секционных случаях с диагнозом старческого слабоумия и болезни Альцгеймера (шесть секционных случаев с диагнозом старческого слабоумия и 4 — с диагнозом болезни Альцгеймера). Материал обрабатывался по методу Гольджи и модифицированными методами Гольджи — методами Бюбенета, Вайсамруата и Хесса, Давенпорта и Комбса и предложенной нами модификации метода Гольджи. Применение нескольких, по существу аналогичных методов, для обработки материала объясняется затруднениями в обработке данного материала методами серебряной импрегнации. Нейроны коры при этих заболеваниях импрегнируются с большим трудом. Причиной этого, по-видимому, с одной стороны, служит изменение сродства к серебру нейронов при этих заболеваниях, с другой стороны, предварительная фиксация материала в формалине, что безусловно затрудняет дальнейшую обработку материала по методу Гольджи. Поэтому мы считали необходимым применять наравне с методом Гольджи также модифицированные методы Гольджи, в которых предусмотрена предварительная фиксация материала в формалине.

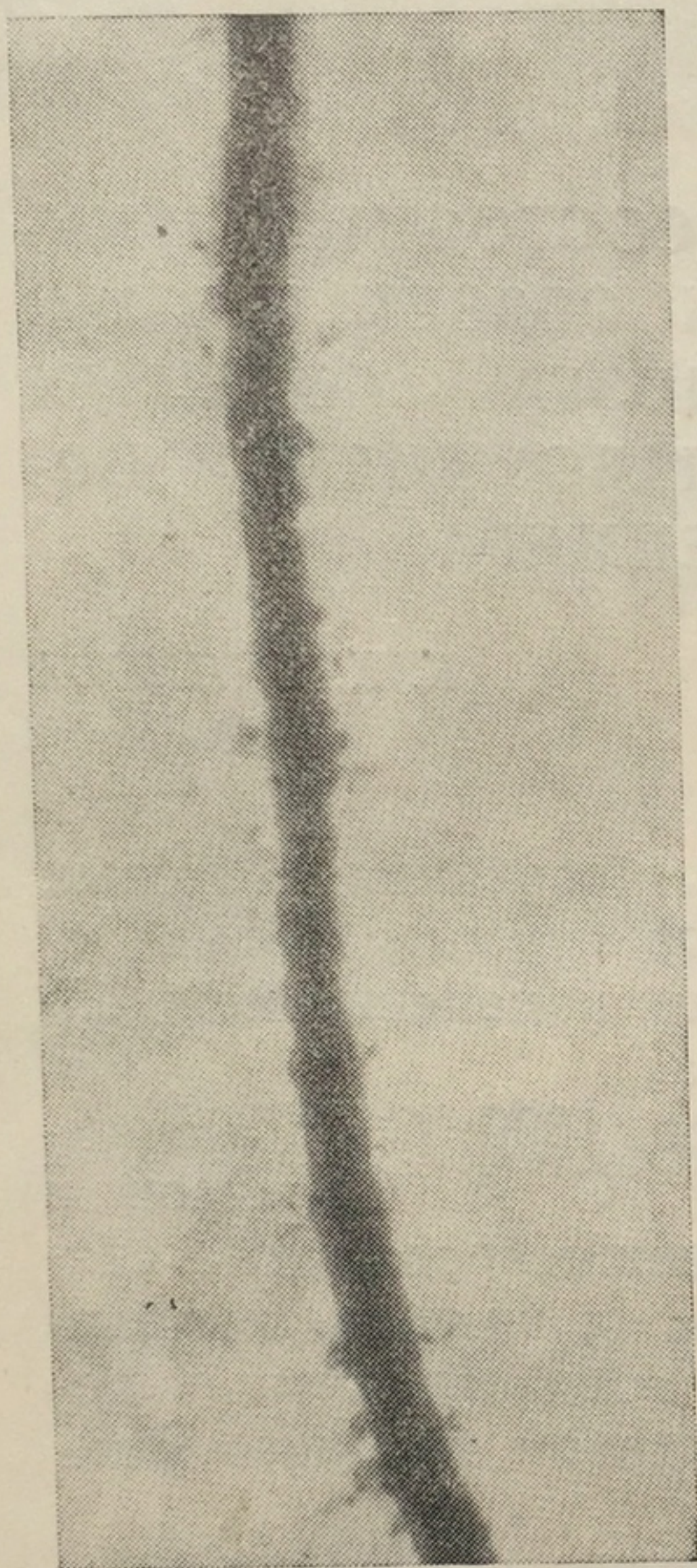


Рис. 1. Старческое слабоумие. Уменьшение количества шипиков на верхушечном дендрите пирамидного нейрона III слоя.

Модиф. метод Гольджи.
Увеличение 40×20.

Патологический процесс в лобной и нижнетеменной областях коры головного мозга при болезни Альцгеймера и старческом слабоумии вызывает сходные как по характеру, так и по степени изменения шипиков дендритов пирамидных и веретенообразных нейронов. На многих дендритах этих нейронов количество шипиков уменьшается. На некоторых дендритах сохраняются лишь единичные шипики (рис. 1). Нередко встречаются нейроны, на дендритах которых шипики

вооб
в пр
Одн
Част
хара
блю
хичес

Ри

Из
ронов
влияни
(С. А.
По-
ков де
структ
рого ог
ненным
Альцге
Нар
при эт
22—2266

вообще отсутствуют (рис. 2). Процесс деструкции шипиков в пределах одного нейрона имеет избирательный характер. Одни дендриты теряют больше шипиков, другие — меньше. Часть дендритов сохраняет шипики полностью. Подобного характера избирательное поражение дендритов нейронов наблюдается также в коре головного мозга при некоторых психических заболеваниях.



Рис. 2. Старческое слабоумие. Поле 40. Исчезновение шипиков на дендритах веретенообразного нейрона VI слоя. Модиф. метод Гольджи. Увеличение 40×20 .

Избирательность в поражении дендритов и шипиков нейронов наблюдалась также в эксперименте на животных под влиянием некоторых нейрофармакологических веществ (С. А. Саркисов и др., 1967).

По-видимому избирательный характер поражения шипиков дендритов является морфологическим выражением деструктивного процесса, распространенность и глубина которого определяется количеством нейронов и дендритов с измененными шипиками. При старческом слабоумии и болезни Альцгеймера этот процесс выражен в значительной степени.

Наряду с избирательным поражением шипиков дендритов при этих заболеваниях наблюдается также и тотальное по-

ражение шипиков дендритов. Деструктивный процесс в этом случае распространяется почти на все шипики дендритов нейронов. Дендриты таких нейронов представляются совершенно голыми. Мы наблюдали целые группы таких нейронов (рис. 3). Особенно хорошо эти группы нейронов выявляются в нижнем этаже коры (рис. 4).

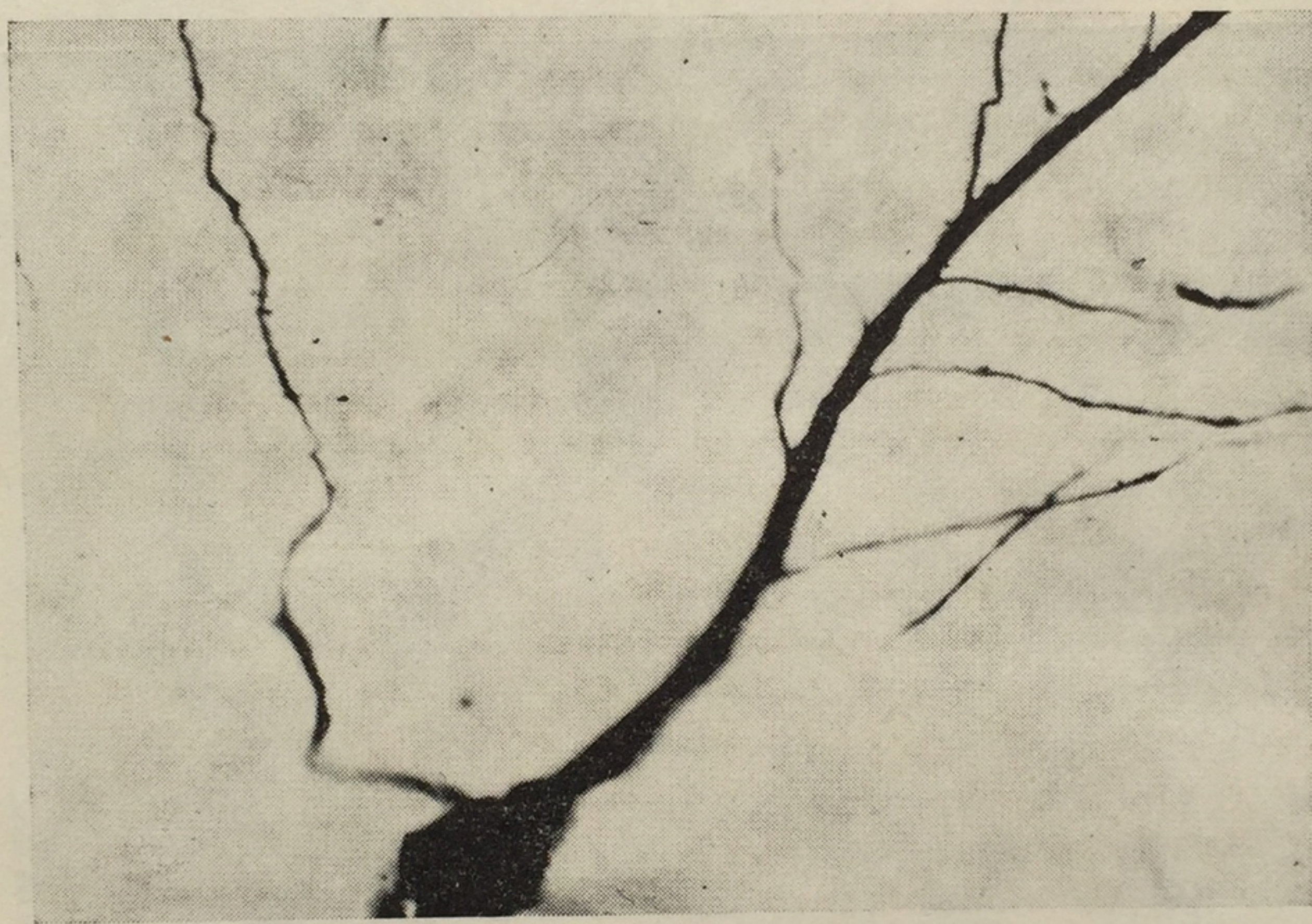


Рис. 3. Болезнь Альцгеймера. Поле 9. Исчезновение шипиков на дендритах веретенообразного нейрона слоя VI. Модиф. метод Гольджи. Увеличение 20×20 .

Изменение шипиков дендритов при болезни Альцгеймера и старческом слабоумии в указанных областях коры имеет диффузный характер. В деструктивный процесс вовлекаются многие нейроны всех слоев поперечника коры. Исключение составляют часть нейронов V слоя, особенно крупные пирамидные нейроны, на дендритах которых шипики могут сохраняться полностью. Эти нейроны, по-видимому, являются более устойчивыми в условиях данного патологического процесса.

Отмеченные нами изменения шипиков дендритов в коре головного мозга при болезни Альцгеймера и старческом слабоумии являются неспецифическими, но распространенность

их и степень выраженности свидетельствуют о значительных сдвигах в структуре дендритов при этих заболеваниях.

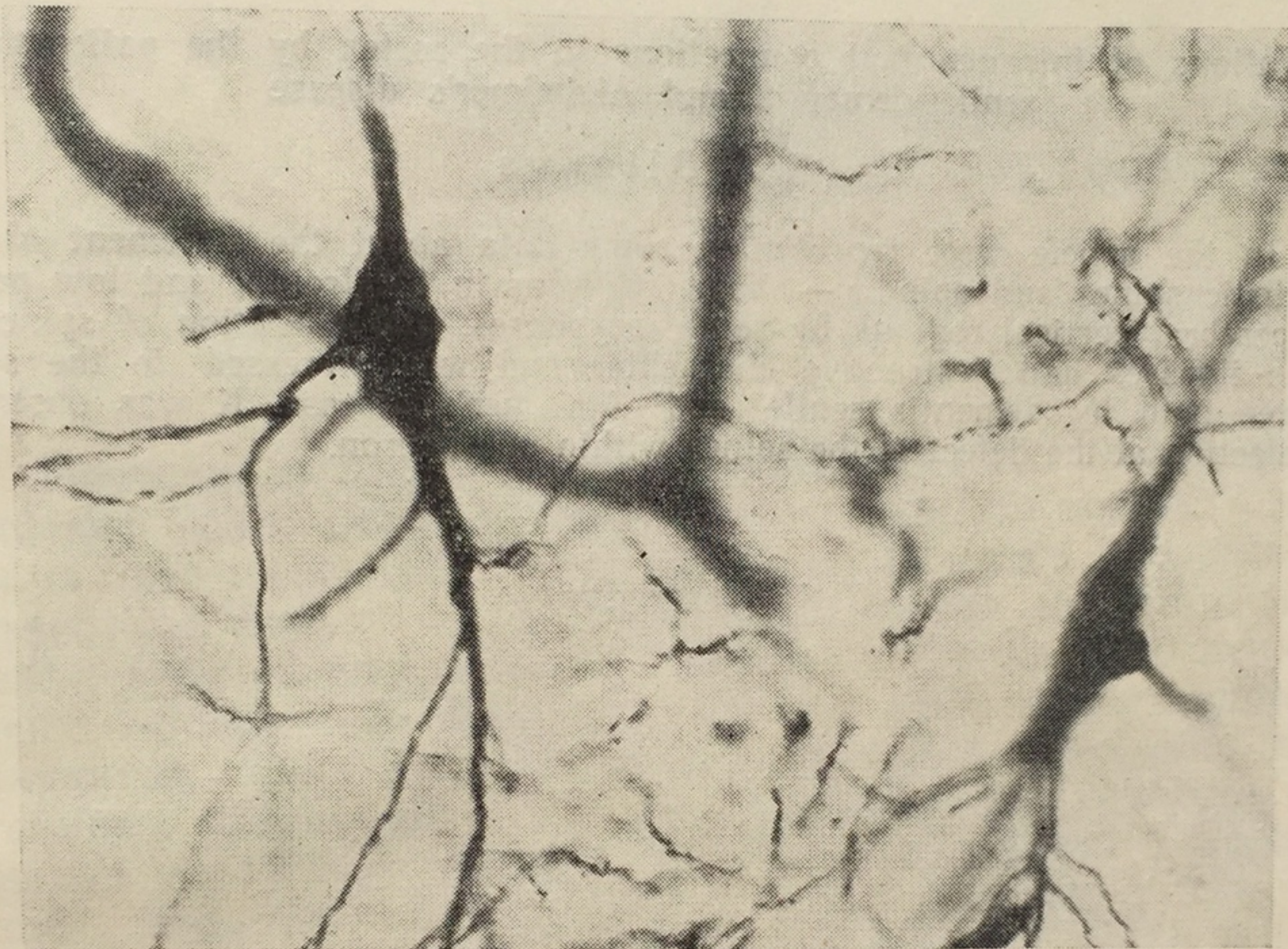


Рис. 4. Исчезновение шипиков на дендритах веретенообразных нейронов нижнего этажа коры.
Модиф. метод Гольджи. Увеличение 20×20.

ЛИТЕРАТУРА

- Боголепов Н. Н. — Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1964, 3, 326.
Саркисов С. А. — Некоторые особенности строения нейронных связей коры большого мозга. М., 1948.
Саркисов С. А., Мохова Т. М. — Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1958, 8, 907.
Саркисов С. А. — Очерки по структуре и функции мозга. М., 1964.
Саркисов С. А., Боголепов Н. Н., Кривицкая Г. Н., Попова Э. Н. — Материалы симпозиума «Зрительный и слуховой анализаторы». М., 1967.
Суханов С. А. — Материалы к вопросу о четкообразном состоянии протоплазматических отростков нервных клеток мозговой коры. Диссертация. М., 1899.
Толгская М. С. — Бюллетень экспериментальной биологии, 1954, 12, 53; Бюллетень экспериментальной биологии, 1957, 1, 104.
Andersen P., Blackstad T. W., Lomo T. — Exptl. Brain Res., 1966, 1, 3, 236.
Eccles I. C. — The Physiology of synapses. N. Y. Acad. Press, 1964.

Gray E. G., J. Anatomy — 1959, 93; 420; Gray E. G. — In: Electron Microscopy in Anatomy, 1961, Chapt. 6, 54.
Hamlyn L. H. — J. Anat. (Lond.), 1963, 97, 2, 189.

Alterations of intraneuronal connections in the cortex by the patients with senile dementia and Alzheimer's disease

K. K. Blinova

In the article were represented some data about the statement of the dendritic spines and spindle — shaped neurons in the frontal and low parietal cerebral cortical regions by senile psychoses. The alteration of spines by these illnesses had destructive character and was expressed to the some degree both by dementia senile and Alzheimer's disease. It was observed an election at the defect of the spines within one neuron.

МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ГОЛЬДЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАСТВОРА ГЛЮ- КОЗЫ

К. К. БЛИНОВА
(Москва)

Изучение нейронов и межнейрональных связей в коре головного мозга людей в пожилом и старческом возрасте методами хромсеребряной импрегнации по Гольджи представляет известные трудности. Нейроны либо совсем не импрегнируются, либо импрегнация их неполная и грубая. При психических заболеваниях позднего возраста, имеющих хронический характер, таких как старческое слабоумие и болезнь Альцгеймера, импрегнация нейронов азотнокислым серебром оказалась особенно затруднительной. Применение существующих модификаций метода Гольджи — метода Бюбенета (1954), Давенпорта и Комбса (1953) и Вайсамруата и Хесса (1954) также не дало удовлетворительных результатов.

Нами разработана модификация метода Гольджи, которая дает возможность с большей вероятностью получить удовлетворительные результаты на данном материале.

Предлагаемая модификация позволяет использовать для обработки материал, фиксированный в 10% формалине.

На препаратах, на светло-желтом, нередко бесцветном фоне выявляются нейроны с дендритами, видимыми на значительном протяжении (рис. 1 и 2). Особенно хорошо выявляются нейроны нижнего этажа коры. Нейроны чаще импрегнируются группами, по 4—5 нейронов в каждой группе. Шипики на дендритах выявляются отчетливо (рис. 3).

Данная модификация, как и указанные выше модификации метода Гольджи, не дает возможности судить о состоянии аксонной системы нейронов, так как в большинстве случаев импрегнируется только начальный отрезок аксона.

К недостаткам метода следует отнести недостаточно полную импрегнацию нейронов верхнего этажа коры, особенно

нейронов поверхностных слоев. Изучение препаратов затрудняется также отложением осадков азотно-кислого серебра в местах импрегнации нейронов.

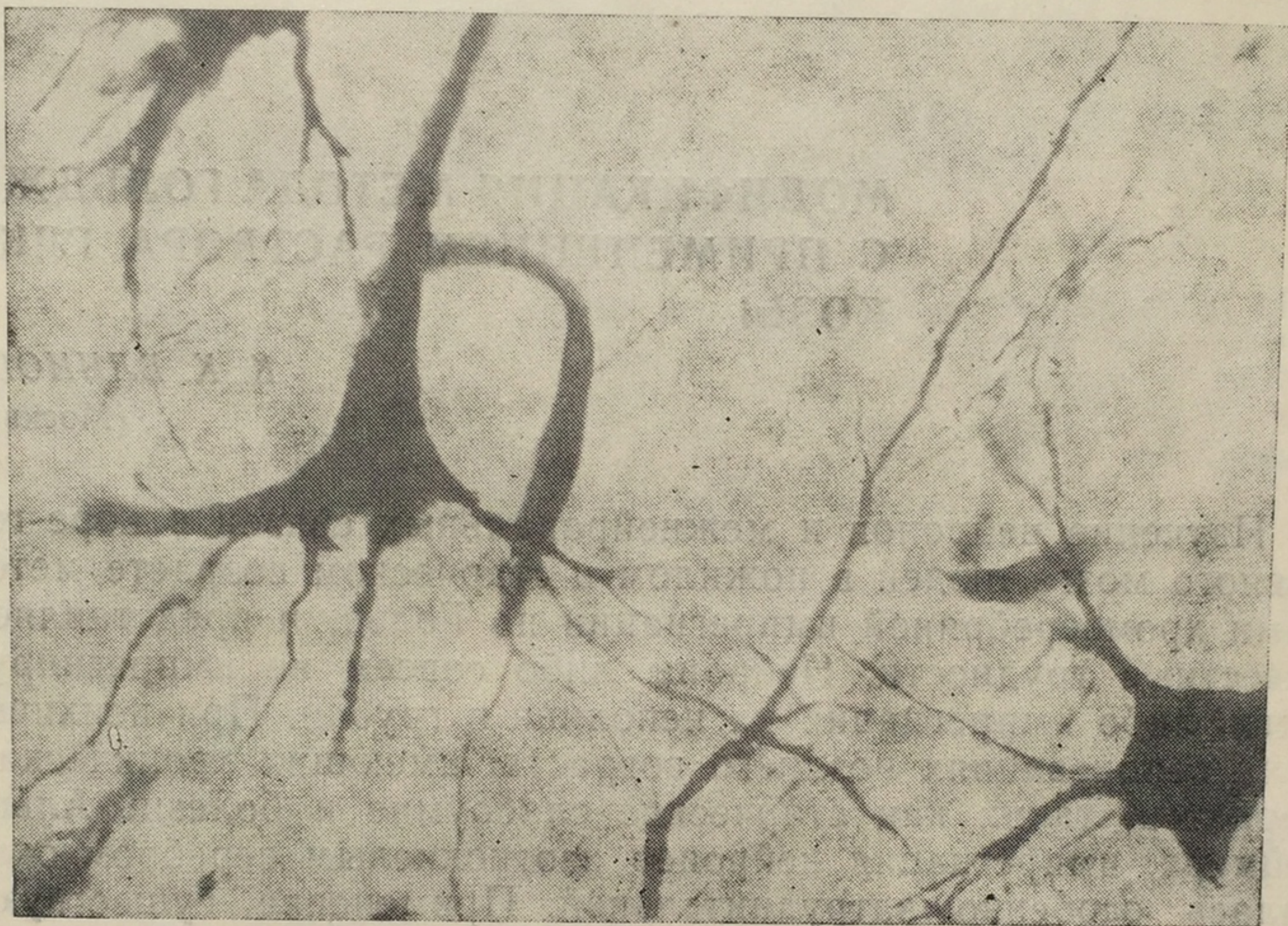


Рис. 1.

Метод

1. Фиксация в 10% формалине от одного месяца до одного года. Мы получали удовлетворительные результаты на материале, фиксированном в формалине более одного года.

2. Кусочки ткани, фиксированной в 10% формалине, перенести в 2% раствор двуххромовокислого калия, приготовленного на дистиллированной воде, на 2 суток при температуре 25—30°C.

3. Промыть кусочки в двух сменах 4% азотнокислого серебра, приготовленного на 20% растворе глюкозы.

4. Поместить кусочки в 4% раствор азотнокислого серебра, приготовленного на 20% растворе глюкозы на 4—5 суток при комнатной температуре. Сохранять в темном месте.

Приготовление 4% раствора азотнокислого серебра.

Навеску азотнокислого серебра растворяют в 20% растворе глюкозы, приготовленном на дистиллированной воде.

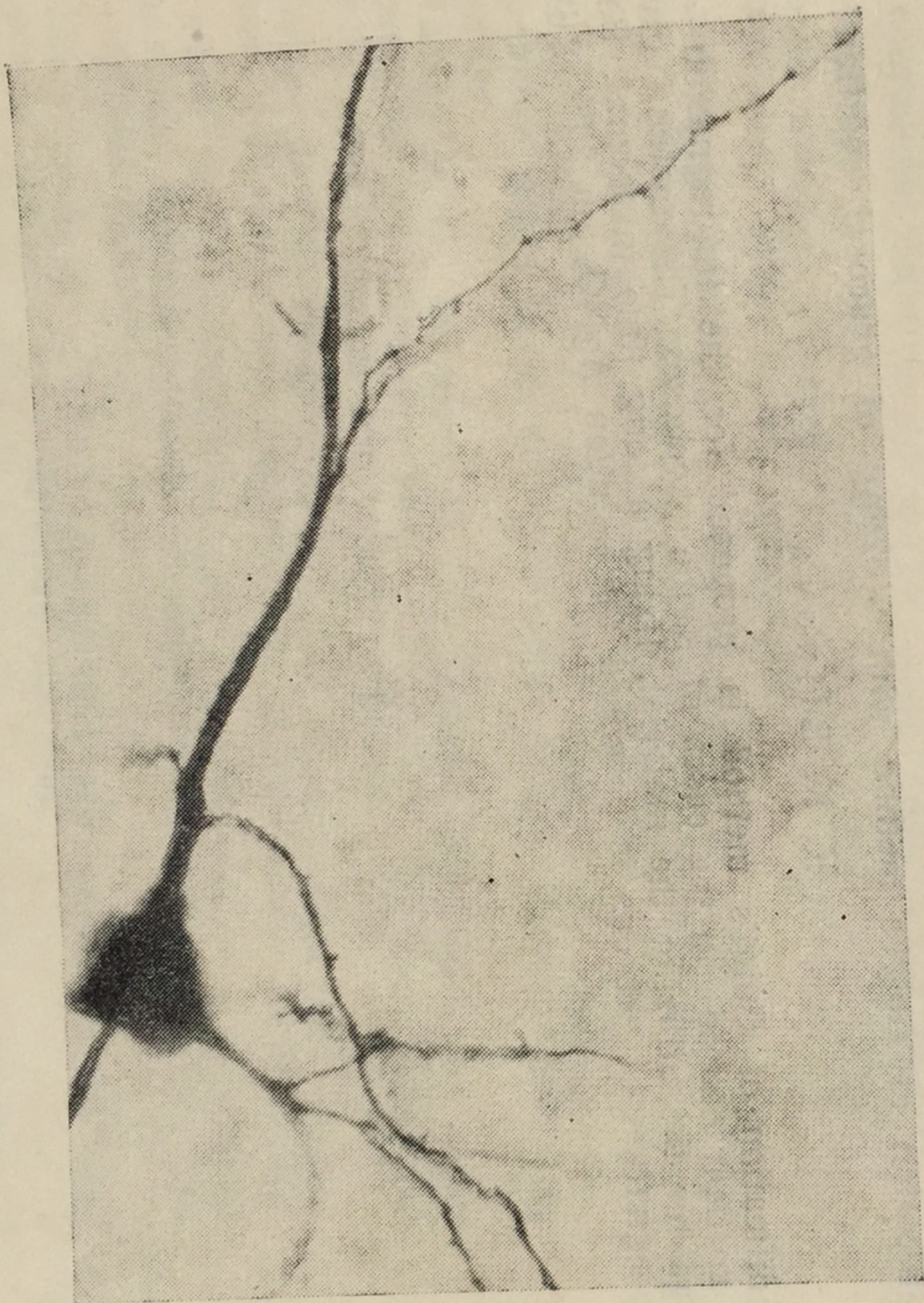


Рис. 2.

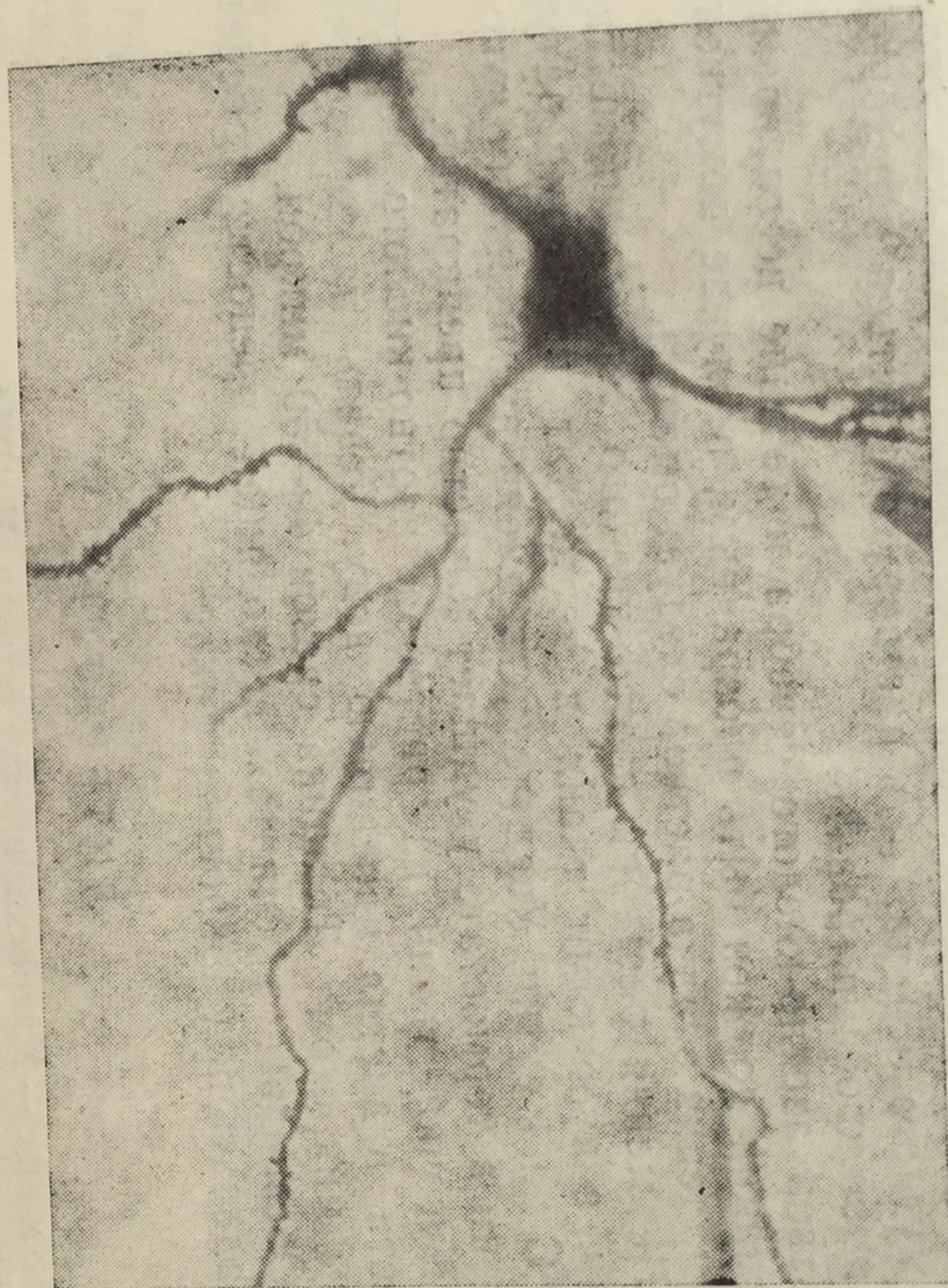


Рис. 3.

Глюкозу можно употреблять как техническую, так и в ампулах. В случае выпадения при растворении азотно-кислого серебра мутного осадка, дать раствору отстояться и осторожно слить, либо профильтровать.

Раствор азотно-кислого серебра в течение всего времени импрегнации должен быть прозрачным, в случае помутнения или выпадения осадка раствор следует сменить.

5. Не меняя раствора азотно-кислого серебра поместить баночки с кусочками ткани в термостат при температуре 24—30°C на 1 сутки. Увеличение времени импрегнации кусочков ткани в термостате ухудшает качество препаратов.

6. Кусочки ткани из раствора азотно-кислого серебра перенести в дистиллированную воду. Резать на замораживающем микротоме. Толщина срезов 40—50 микрон.

7. Обезводить в спиртах восходящей крепости просветлить, заделать под покрывное стекло.

ЛИТЕРАТУРА

- Б. Ромейс — Микроскопическая техника. М., 1954.
Vaisamruat V., Hess A.— Stain Technology, 1953, 28, 6, 303.
Davenport H. L., Combs C. M.— Stain Technology, 1954, 29, 4, 165.

Modification of Golgi's method with utilizing of glucosal solution

К. К. Blinova

Modification of Golgi's method is proposed for the impregnation of human cortical neurons in the cases of senile psychoses. The method give a change for the utilizing the material, fixing a long time in formal. For the impregnation of neurons is proposed the solution AgNO_3 on 20% glucosa.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
І раздел. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ	
<i>Толмасская Э. С., Неробкова Л. Н.</i> — Моделирование эпилептогенной активности и влияние на нее раздражения различных отделов гипоталамуса	9
<i>Полякова Н. Б., Миротворская Г. Н.</i> — Модель судорожного припадка, удобная для морфологических исследований	19
<i>Неробкова Л. Н., Грейнер Э. А.</i> — Некоторые корреляции развития судорожной активности (по данным ЭЭГ) и функционального состояния надпочечников на экспериментальной модели	28
<i>Бонфитто Л. Л.</i> — Система ацетилхолин-холинэстеразы в некоторых отделах головного мозга крыс при различных способах моделирования судорожной активности	33
<i>Хохрина Н. Т.</i> — О противосудорожной дозе бензонала и морфологических изменениях в головном мозгу экспериментальных животных при действии различных доз препарата	40
<i>Миротворская Г. Н.</i> — Локализация эндогенного серебра в ткани головного мозга белой крысы в норме и при экспериментальных судорогах	47
<i>Малева И. П., Узбекова Д. Г.</i> — Влияние нераболила на порог рефлекторной возбудимости крыс, содержание белков и сульфгидрильных групп в ткани полушарий головного мозга	53
<i>Ганиев Б. Г.</i> — Хронаксиметрические исследования при моделировании травматических повреждений двигательного анализатора.	59
<i>Ганиев Б. Г.</i> — Моделирование травматических повреждений центральной нервной системы и морфологические изменения при их различных вариантах	63
<i>Цивилько В. С.</i> — К вопросу создания экспериментальной биологической модели аутонейросенсибилизации	68
<i>Хохрина Н. Т.</i> — Влияние бензонала на эндогенное серебро в нейронах головного мозга белых крыс	76
	345

Ковалева В. М.—Характеристика эпилептогенного очага у кроликов и влияние беременности на развитие судорожной активности	80
---	----

II раздел ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Каменская В. М.—Роль эмоциональных факторов в проявлении судорожной активности	93
Андреева Н. Н., Полетаева И. И., Плешко Т. Х., Торба В. А.—Клинико-электроэнцефалографические исследования при дифференцировании височной и дисэнцефальной эпилепсии	103
Плешко А. М.—Полиграфическая регистрация физиологических показателей сна у больных эпилепсией сна, как адекватный метод исследования	113
Сеземан М. А.—Гистохимическое определение эндогенного серебра в эпилептогенном очаге больных эпилепсией	121
Вуль Ф. Р.—Изменение в обмене микроэлементов при судорожных припадках у больных эпилепсией	126
Мисионжик Э. Ю.—Экскреция адреналина, норадреналина, дофамина, дофа и ванилилминдальной кислоты при алкогольной абстиненции с судорожным синдромом	132
Полякова Н. Б.—Потенцирование возбуждающего действия фенамина соединениями, содержащими активные сульфгидрильные группы	140

III раздел ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

а) Экспериментальные исследования

Толмасская Э. С., Мельникова Т. С.—Об изменениях суммарной и нейронной электрической активности мозга при действии психотропных средств	151
Александровский Ю. А., Клыгуль Т. А., Прокудин В. Н.—К вопросу о сопоставлениях особенностей клинического действия и фармакологической активности транквилизаторов	164
Мельникова Т. С., Аршавский В. В.—Характеристика показателей вегетативной нервной системы при введении аминазина, стелазина и галоперидола	189
Кондрашкова О. В., Соколова А. П., Горбатенко С. А.—Экспериментально-морфологическое исследование хронического действия френолона	196
Шорников Б. С.—Влияние стелазина на содержание нуклеиновых кислот в нейронах крыс	204
Рыбалкина С. В.—Действие транквилизаторов на подкрепляющие системы мозга	209
Новикова Г. В.—Некоторые данные о влиянии транквилизирующей смеси (атаракса, оксилидина и галоперидола) на реакции самостимуляции и избегания	213

б) Лабораторные исследования при шизофрении
и количественные методы их оценки

Ландо Л. И., Кричевская М. В. — Состояние некоторых биохимических компонентов крови у больных шизофренией при лечении дикарбином	220
Крупенина Л. Б. — Динамика биохимических изменений при лечении больных шизофренией галоперидолом	229
Титаева М. А., Войтенко Г. А., Конюхова Г. П. — Кросскорреляционный анализ электрической активности головного мозга больных шизофренией в динамике терапии нейролептиками	239
Шорников Б. С. — Структурно-числовые формулы и практика их использования в медико-биологическом эксперименте	248
Тиркельтауб Ю. А. — Изучение взаимодействия двигательных и висцеральных функций у больных шизофренией методом полиграфии	255

IV раздел. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

а) Иммунобиологические исследования

Глебов В. С., Попова Н. Н. — О способах определения органоспецифических антигенов мозга в сыворотке крови нервно-психически больных	269
Попова Н. Н., Глебов В. С. — Сравнительное изучение реакции связывания комплемента и реакции пассивной гемагглютинации как методов выявления антител к органоспецифическим антигенам мозга	274
Попиванов Р., Вылчанов В. Х. — Об антигенной общности между мозгом и сперматозоидами	281
Коган Р. Д. — Обнаружение антител к антигенам мозга при церебральном токсоплазмозе	285
Иванова Л. Т. — Применение внутрикожных проб с иммунной «антишизофренической» сывороткой у больных шизофренией	292
Чуприков А. П., Глазов А. В., Коган Р. Д. — Результаты исследований противомозговых антител и нейроаллергических реакций при разных типах течения эпилепсии	296
Скугаревский А. Ф., Скугаревская Е. И. — Сопряженность механизмов реактивности, выявляемых при изучении некоторых психопатологических состояний и терапевтического воздействия на организм	303

б) Морфологические методы исследования

Зимина З. В., Соколова А. П. — О морфологических изменениях в головном мозге животных после перевязки венечных артерий	310
Цивилько В. С. — Роль морфологических данных в отграничении некоторых соматогенных психозов от шизофрении	317
Кузнецова В. И. — К вопросу о патогистологическом анализе соматобиологического действия шоковой инсулинотерапии	326
	347

Блинова К. К.— К вопросу о состоянии межнейрональных связей в коре головного мозга больных старческим слабоумием и болезнью Альцгеймера	335
Блинова К. К.— Модификация метода Гольджи с применением раствора глюкозы	341

Part II. LABORATORICAL METHODS OF RESEARCH OF EPILEPSY

<i>Kamenskaia V. M.</i> —The role of emotional factors in manifestation of the convulsive activity	93
<i>Andreeva N. N., Poletaeva I. I., Pleshko T. K., Torba V. A.</i> —Clinical and EEG-study in differentiation of the temporal and diencephalic epilepsy	103
<i>Pleshko A. M.</i> —Poligraphic registration of the physiological indices of the sleep in patients suffering from sleep-epilepsy as an adequate method of research	113
<i>Sezeman M. A.</i> —Hystochemical indication of endogenic silver in epileptogenic focus in epileptic patients	121
<i>Wul F. G.</i> —Changes in metabolism of microelements during convulsive paroxysms in epileptic patients	126
<i>Missionzhnik E. Y.</i> —Excretion of epinephrine, noradrenaline, dopamine, DOPA and vanilnamygdalic acid during alcohol abstinence with convulsive syndrome	132
<i>Poliakova N. B.</i> —Potentiation of the stimulating influence of phenamine with drugs which contain the active sulfhydryl groups.	140

Part III. LABORATORICAL METHODS IN RESEARCH OF THE ACTION OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL FACTORS

a) An experimental study

<i>Tolmasskaia E. S., Melnikova T. C.</i> —About changes of summarized and neuronal electrical activity under influence of psychotropic drugs	151
<i>Alexandrovsky Y. A., Klygyl T. A., Prokudin V. N.</i> —To the problem of comparisons between the clinical and Pharmacological effects of tranquillizers	164
<i>Melnikova T. S., Arshavsky W. W.</i> —The characteristics of the indications of vegetative nervous system during injection of aminazine, stelazine and haloperidol	189
<i>Kondrashkova O. V., [Sokolova A. P], Gorbatenko S. A.</i> —Experimentally-morphological study of the chronic action of phrenolon	196
<i>Shornikov B. S.</i> —The influence of stelazine on the content of nucleic acids in rat's nervous	204
<i>Rybalkina S. V.</i> —The influence of tranquilizers on the reinforcing systems of brain	209
<i>Novikova G. V.</i> —Some data about the influence of tranquilizing mixture (tarax, exylidine, and haloperidol) on the relations of self-stimulation and avoiding	213

b) Laboratorial study in schizophrenia and the quantitative methods of appreciation

<i>Lando L. I., Krichevskaya M. V.</i> —Conduction of the some biochemical components in patients suffering from schizophrenia under treatment with dicarbene	220
---	-----

CONTENTS

Introduction	5
Part I. MODELLING OF PATHOLOGICAL CONDUCTIONS	
<i>Tollmasskaia E. S., Narobcova L. N.</i> —Modelling of epileptiformie activity and influence on it of irritation of the different hypothalamic regions	9
<i>Poliakova N. B., Mirotvorskaja G. N.</i> —The model of the convulsive paroxysm more suitable for morphological explorations	19
<i>Nerobkova L. N., Greiner E. A.</i> —Some correlations at development of the convulsive activity (on EEG data) and the functional conductions of the adrenals in the experimental model	28
<i>Bonfitto L. L.</i> —The acetylcholine-cholinesterase system in some region of the rat's brain by different methods of modelling of convulsive activity	33
<i>Khokhrina N. T.</i> —The anticonvulsive dose of benzonal and morphological changes in the brain of experimental animals during the action of different doses of drug	40
<i>Mirotvorskaja G. N.</i> —Localization of endogenic silver in the tissue of the albino rat's brain in normal conditions and during experimental seizures	47
<i>Maleva I. P., Usbekova D. G.</i> —The influence of nerabolil on the threshold of the reflectoric excitability, the content of proteins and sulfhydrylic groups in the cerebral hemispheres	53
<i>Ganiev B. G.</i> —Chronometrical researches in modelling of the traumatical damage of motor analyzer	59
<i>Ganiev B. G.</i> —Modelling of the traumatic damages of the central nervous system and morphological changes in its different variants	63
<i>Tsivilko V. S.</i> —The experimentally-biological model of auto-neurosensibility	68
<i>Khokhrina N. T.</i> —Influence of benzonal on endogenic silver in albino rat's cerebral neuroons	76
<i>Kovaleva V. M.</i> —The characteristics of epileptogenic chronis focus in rabbits and influence of pregnancy in the convulsive activity.	80
	349

<i>Krupenina L. B.</i> —Dinamics of biochemical changes under the treatment with haloperidol of the patients suffering from schizophrenia	229
<i>Titaeva M. A., Voitenko G. A., Konjukhova G. P.</i> —Crosscorrelational analysis of electrical activity of schizophrenic patients brain and the influence of treatment with neuroleptics	239
<i>Schornikov B. S.</i> —Structural-numerical formular in medicobiological experiment	248
<i>Tirkeltaub J. A.</i> —Study of the interaction between the motoric and visceral functions in schizophrenic patients by means of the poligraphy	255

Part IV. IMMUNOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY IN PSYCHIATRIC CLINICAL PRACTICE

a) Immunological researches

<i>Glebov V. S., Popova N. N.</i> —About methods of indication of the cerebral arganospecific antigens in the psychoneurological patients blood serum	269
<i>Popova N. N., Glebov V. S.</i> —Comparative study of reaction of complement connecting and reaction of passive haemagglutination as a method of revealing of antibodies to the organospecific antigens of the brain	274
<i>Popivanov R., Vylchanov X.</i> —The antigenic community between the brain and spermatozooids	281
<i>Kogan R. D.</i> —The study of antibodies to antigens of brain in cerebral toxoplasmosis	285
<i>Ivanova L. T.</i> —Utilizing of intracutaneous tests with «antischizophrenic» serum in schizophrenic patients	292
<i>Chuprikov A. P., Glazov A. V., Kogan R. D.</i> —The results of study of the anticerebral antibodies and neuro-allergical reactions in the different types of current of epilepsy	296
<i>Skugarevsky A. F., Skugarevsky E. I.</i> —Attendances of reactivity mechanisms exposed during study of some psychopathological conditions and therapeutic influences on organism	303

b) Morphological methods of research

<i>Zimina Z. V., Sokolova A. P.</i> —The morphological changes in animals' brain after the bandage of coronary arteries (experimental-morphological study)	310
<i>Tsivilko V. S.</i> —The role of morphological data in differentiation of some somatogenic psychoses from schizophrenia	317
<i>Kusnetsova V. I.</i> —Pathophysiological analysis of somathobiological influence of insulin-shock-therapy	326
<i>Blinova K. K.</i> —Alterations of intraneuronal connections in the cortex by the patients with senile dementia and Alzheimer's disease.	335
<i>Blinova K. K.</i> —Modification of Golgi's method with utilizing of glucosal solution	341

Л-86632. Сдано в набор 15/VIII 1970 г. Подписано к печати 28/X 1970 г.
Формат 60×90^{1/16} Уч.-изд. л. 22. Тираж 2000 экз. Цена 1 р. 60 к. Зак. 2266.

Типография, пр. Сапунова, 2

1970 г.
ак. 2266.

Цена 1 р. 60 коп.

25

